

Rec'd PCT/PTO 27 JUN 2005

Po4/74

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

08.1.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 9月26日

REC'D 27 FEB 2004

出願番号
Application Number: 特願2003-334598

WIPO PCT

[ST. 10/C]: [JP2003-334598]

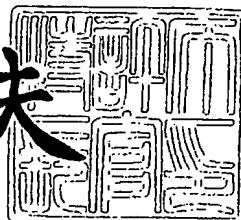
出願人
Applicant(s): 田辺製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 2月13日

特許長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



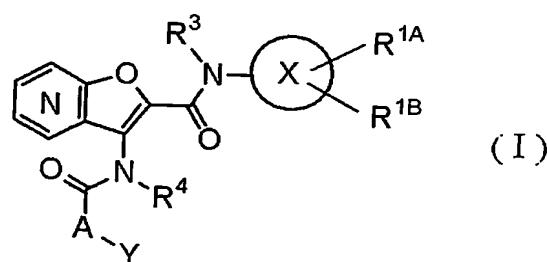
出証番号 出証特2004-3009055

【書類名】 特許願
【整理番号】 A00-4897
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D491/048
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都豊島区北大塚2丁目24番5-2005号
 【氏名】 川口 隆行
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県戸田市大字新曾852 ベルハイム戸田303号
 【氏名】 赤塚 英則
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県戸田市下前1丁目13番14-305号
 【氏名】 飯嶋 徹
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都小金井市中町2丁目13番20号
 【氏名】 渡邊 達也
【発明者】
 【住所又は居所】 埼玉県さいたま市浦和区元町1丁目15番15号 ファミール北
 【氏名】 浦和302号
 【発明者】
 【住所又は居所】 東京都西東京市向台町2丁目9番9号 ヴィラージュ・シェル3
 【氏名】 04号
 【特許出願人】 三井 隆志
【識別番号】 000002956
【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社
【代理人】
【識別番号】 100107629
【弁理士】
【氏名又は名称】 中村 敏夫
【電話番号】 06-6300-2726
【選任した代理人】
【識別番号】 100115473
【弁理士】
【氏名又は名称】 石津 義則
【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2003- 3536
【出願日】 平成15年 1月 9日
【手数料の表示】
【予納台帳番号】 016322
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0303217
【包括委任状番号】 0203318

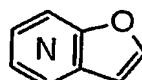
【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

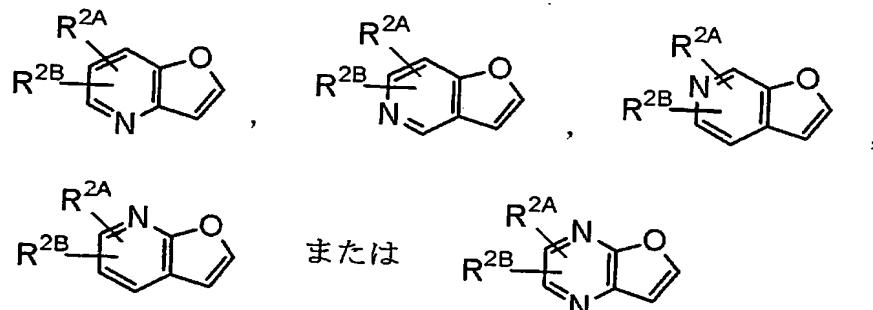
式(I)：



(式中、環

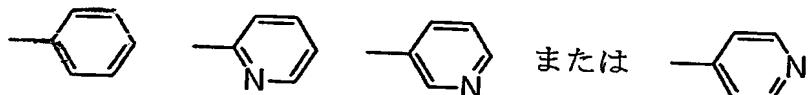


は、



を示す。

環Xは、



を示す。

Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基または置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。Aは単結合、アルキレン、アルケニレン、アルケニリデンまたは酸素原子を示す。R^{1A}、R^{1B}は、同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロまたは置換されていてもよいアミノを示す。
さらに、R^{1A}およびR^{1B}が環Xの隣接する位置で一緒になってアリールを形成する基を示す。

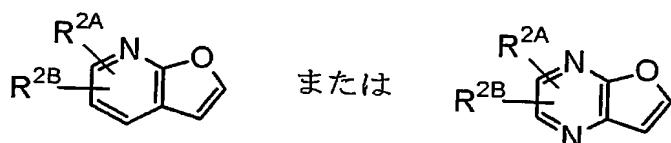
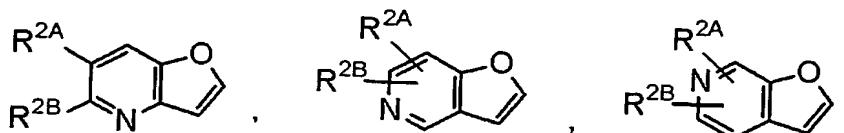
R^{2A}、R^{2B}は同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基、アリールまたは置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。

R³は水素またはアルキルを示す。R⁴は水素またはアルキルを示す。)

【請求項2】



が、

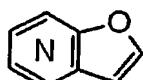


(式中、各記号は請求項1と同義である。)

である請求項1に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

【請求項3】

環



が、



(式中、各記号は請求項1と同義である。)

である請求項1または2に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項4】

Yが置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい飽和異項環基である請求項1～3に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項5】

Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である請求項1～4に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項6】

Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1)置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基にいてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキル、(2)置換されていてもよいアルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、(3) 飽和異項環基置換カルボニルおよび(4)置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である請求項1～5に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項7】

飽和異項環基が窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4～7員の飽和環である請求項5または6に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項8】

飽和異項環基がイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノおよびピロリジニルから選ばれる基である請求項5～7に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項9】

Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1)アシル、アルコキシアシルアミノアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2)アルキでモノまたはジ置換されてもよいカルバモイル、(4)ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モリホリノカルボニル、ホモピペラジニルカルボニルおよびホモソで置換されていてもよいピロリジル、オキソで置換されていてもよいピペラジニル、オキソで置換されていてもよいモリホリノ、オキソで置換されていてもよいホモピペラジニルから選ばれる飽和異項環基である請求項1～6に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項10】

Aが単結合またはメチレンである請求項1～9に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項11】

Yにおける置換されていてもよい飽和異項環基の置換基が、不飽和異項環基である請求項1～4に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項12】

不飽和異項環基がピリジルである請求項11に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項13】

Aがテトラメチレンである請求項1～3、11および12に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項14】

R^{1A} 、 R^{1B} が同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲンまたはアルキルである請求項1～13に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項15】

R^{2A} 、 R^{2B} が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシ4に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項16】

置換されていてもよいカルバモイルの置換基が、置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4から7員環の飽和異項環基である請求項15に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項17】

R^{2A} 、 R^{2B} が同一または異なって、それぞれ水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、t-ブール、ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、ピロリジノカルボニル、モルホリノカルボニルまたはモルホリノである請求項1～16に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項18】

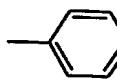
R^3 が水素である請求項1～17に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項19】

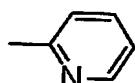
R^4 が水素である請求項1～18に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項20】

環Xが



または



である請求項1～19に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項21】

- (1) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (2) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-([(トランス-4-(3-オキソモルホリン-1-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (3) N-(4-クロロフェニル)-3-([(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (4) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-([(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (5) 2-([(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル)-3-([(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (6) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-([(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (7) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(ヒドロキシメチル)-3-([(トランス-3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (8) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-([(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (9) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-([(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (10) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-([(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (11) N-(4-クロロフェニル)-3-([(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (12) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-([(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (13) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-([(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (14) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロー-3-([(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (15) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-([(トランス-4-

一ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (16) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (17) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵, N⁵-ジメチル-3-[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
 (18) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(| [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (19) t-ブチル (2- | [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- | [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) カルバメート、
 (20) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル) アミノ] ボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (21) N-(4-クロロフェニル)-3-(| [(トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシリ) カルボニル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (22) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(1-ピリジン-4-イルペリジン-4-イル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (23) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(| [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシリ) カルボニル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (24) t-ブチル [2- | [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- | [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシリ) カルボニル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルバメート、
 (25) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(| [(トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシリ) カルボニル] アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (26) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (27) 2- | [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- | [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
 (28) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵, N⁵-ジメチル-3-[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
 (29) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (30) t-ブチル (2- | [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- | [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) カルバメート、
 (31) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-{ [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシリ) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

- (32) メチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} - 3
 - { [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フ
 ロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (33) 5-ブロモ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - { [(トランス-4
 -ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリ
 ジン-2-カルボキサミド、
- (34) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5 - [(メチルスルホニル) アミノ]
 - 3 - ({ [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カル
 ボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (35) N- (4-クロロフェニル) - 3 - ({ [トランス-4- (ジメチルアミノ) シ
 クロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド
 、
- (36) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-シアノ-3 - { [(トランス-4
 -ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリ
 ジン-2-カルボキサミド、
- (37) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-フルオロ-3 - { [(トランス-4
 -ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピ
 リジン-2-カルボキサミド、
- (38) N² - (5-クロロピリジン-2-イル) - N⁵ - (2-メトキシエチル) - N
⁵-メチル-3 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキ
 シル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
- (39) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トランス-4- (ジメチル
 アミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カル
 ボキサミド、
- (40) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキ
 ソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) - 5 - (ピロリジン-
 1-イルカルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (41) t-ブチル [2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル
 } - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カ
 ルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル] カルバメート、
- (42) 5-ブロモ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トランス-4
 - (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3
 , 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (43) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5 - (モルホリン-4-イルカルボニ
 ル) - 3 - ({ [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル]
 カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (44) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トランス-4- (ジメチル
 アミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) - 5-メトキシフロ [3, 2-b] ピリ
 ジン-2-カルボキサミド、
- (45) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - ({ [トランス-4
 - (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3
 , 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (46) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} - 3 - ({ [
 トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミ
 ノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
- (47) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-シアノ-3 - ({ [トランス-4
 - (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3
 , 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
- (48) N- (5-クロロピリジン-2-イル) - 5-シアノ-3 - ({ [トランス-4
 - (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3

- , 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (49) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)ア
 ミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (50) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[
 3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (51) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)-5-(ピロリジン-
 1-イルカルボニル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (52) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[
 3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (53) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)-5-メチルフロ[3, 2-b]ピリジ
 ン-2-カルボキサミド、
 (54) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジ
 ン-2-カルボキサミド、
 (55) N²- (5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)-N⁵, N⁵-ジメチルフロ[3, 2
 -b]ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
 (56) メチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル} -3-
 - ([トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニ
 ル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
 (57) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピ
 リジン-2-カルボキサミド、
 (58) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3
 , 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (59) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピ
 リジン-2-カルボキサミド、
 (60) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル} -3- { [5
 -3-オキソモルホリン-4-イル]ペンタノイル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリ
 ジン-5-カルボン酸、
 (61) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カル
 ボキサミド、
 (62) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピ
 リジン-2-カルボキサミド、
 (63) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピ
 リジン-2-カルボキサミド、
 (64) 6-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{[(トランス-4-
 ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ}フロ[3, 2-b]ピリ
 ジン-2-カルボキサミド、
 (65) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(
 [トランス-4-

– (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (66) N² – (5-クロロピロリジン-2-イル) –N⁵, N⁵-ジメチル-3-([ノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
 (67) 6- (アセチルアミノ) -N- (5-クロロピロリジン-2-イル) –3- ([トランス-4- (ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (68) t-ブチル [2- | [(5-クロロピロリジン-2-イル) アミノ] カルボニル | –3- (| [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル] カルバメート、
 (69) 6-クロロ-N- (5-クロロピロリジン-2-イル) –3- (| [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (70) N- (4-メチルフェニル) –3- (| [トランス-4- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (71) N- (5-クロロピロリジン-2-イル) –3- (| [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (72) 2- | [(5-クロロピロリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} –3- | [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-6-カルボン酸、
 (73) N- (5-クロロピロリジン-2-イル) –3- | [5- (3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (74) 5- (アセチルアミノ) -N- (5-クロロピロリジン-2-イル) –3- (| [トランス-4- (2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (75) N- (4-クロロフェニル) –3- | [(トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (76) 5-ブロモ-N- (5-クロロピロリジン-2-イル) –3- (| [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (77) N- (5-クロロピロリジン-2-イル) –3- (| [トランス-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (78) 3- [(| [トランス-4- [[3- (アセチルアミノ) ブロピル] (メチル) アミノ] シクロヘキシル] カルボニル) アミノ] -N- (5-クロロピロリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (79) トランス-N' – (2- | [(5-クロロピロリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) –N, N-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジカルボキサミド、
 (80) N- (5-クロロピロリジン-2-イル) –3- (| [トランス-4- (ピロリジン-1-イルカルボニル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル) –2-カルボキサミド、
 (81) 2- | [(5-クロロピロリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} –3- [(|] フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、

(82) 2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[([[トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

(83) 2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[([[トランス-4-(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]カルボニル)アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボキシレート、

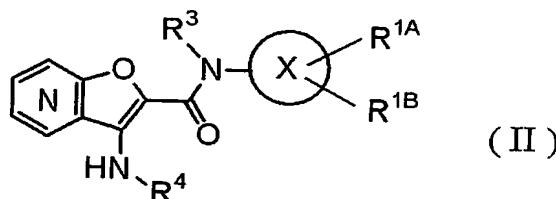
(84) 2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[([[トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸、

(85) N²-{(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[([[トランス-4-(ジメチルアミノ)カルボニル]シクロヘキシル]カルボニル)アミノ]}-N⁵-(2-メトキシエチル)-N⁵-メチルフロ[3,2-b]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド、および

(86) N²-{(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵-(2-メトキシエチル)-N⁵-メチル-3-[([[トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-2,5-ジカルボキサミドから選ばれる請求項1～20に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【請求項22】

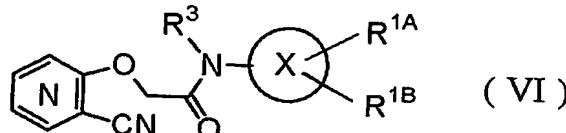
式(I I)



(式中、各記号は請求項1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【請求項23】

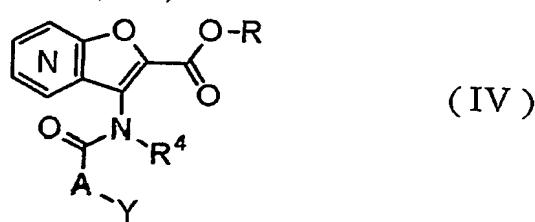
式(V I)



(式中、各記号は請求項1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【請求項24】

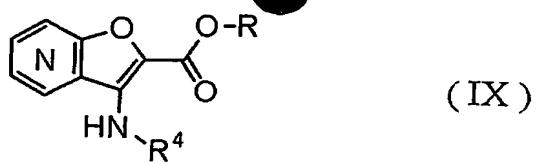
式(I V)



(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は請求項1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【請求項25】

式(I X)



(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は請求項1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【書類名】明細書

【発明の名称】縮合フラン化合物

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、生活習慣の欧米化、高齢化社会の到来などに伴い、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈血栓症をはじめとする血栓塞栓性疾患は年々増加し、その治療の社会的重要性は益々高まっている。

【0003】

血栓塞栓性疾患の治療法のうち、抗凝固療法は、線溶療法及び抗血小板療法とともに血栓症の治療及び予防における内科的治療法の一端を担っている（非特許文献1）。特に、血栓症の予防においては長期投与に耐えうる安全性と、確実且つ適切な抗凝固活性の発現が必須となる。クマリン誘導体、特にワルファリンカリウムは、唯一の経口抗凝固剤として世界中で繁用されているが、その作用機序に基づく特性から、薬効発現濃度域が狭いにもかかわらず薬効発現までに長時間を要するうえ、血中半減期が非常に長く、さらに薬効用量の個人差が非常に大きい等の理由により抗凝固能のコントロールが難しく（非特許文献2，3）、また、出血の危険性、恶心、嘔吐、下痢、脱毛等の副作用もあるなど、臨床的には非常に使用しづらい薬剤であり、より有用で使いやすい抗凝固剤の登場が望まれていた。

【0004】

また、不安定狭心症、脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再閉塞および体外循環時の血栓形成などは、血液凝固能の亢進が重要な因子の一つであることから、用量反応性に優れ、出血の危険性が低く、副作用の少ない、経口投与で十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（非特許文献4）。

【0005】

トロンビンは、凝固の最終段階であるフィブリノーゲンのフィブリンへの転化を司るばかりか、血小板の活性化及び凝集にも深く関与し（非特許文献5）、その阻害剤は創薬のターゲットとして長い間抗凝固剤研究の中心にあった。しかしながら、トロンビン阻害剤は、経口投与でのバイオアベイラビリティ（Bioavailability）が低く、副作用として出血傾向を示すなど安全性面でも問題があり（非特許文献6）、現在のところ経口投与可能なトロンビン阻害剤は上市されていない。

【0006】

活性化血液凝固第X因子は、外因系及び内因系凝固カスケード反応の合流点に位置するキーエンザイム（Key Enzyme）であり、トロンビンよりも上流に位置するため、本因子の阻害はトロンビン阻害よりも効率的かつ特異的に凝固系を阻害できる可能性がある（非特許文献7）。

【0007】

したがって、活性化血液凝固第X因子阻害剤の一つ、血液凝固第Xa因子阻害剤は、酵素選択性に優れ、バイオアベイラビリティが高く、経口投与により長期間の抗凝固活性のコントロールが可能と考えられることから、既存薬と比較してより優れた治療効果を有する血液凝固第Xa因子阻害剤の創製が切望されている。

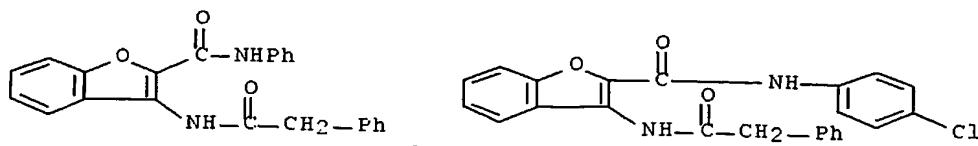
【0008】

活性化血液凝固第X因子阻害作用を示す化合物として、血栓症などの予防または治療に有用なチオベンズアミド化合物が知られている（特許文献1）。

【0009】

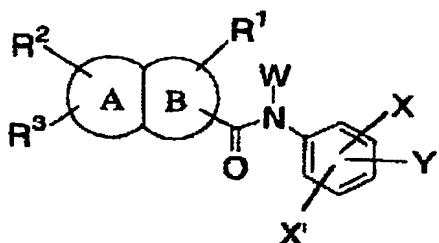
また、下記のベンゾフラン化合物が知られているが（非特許文献8）、当該化合物の活性証特2004-3009055

活性化血液凝固第X因子阻害作用については一切記載されていない。



【0010】

さらに、活性化リンパ球増殖抑制作用を有し、自己免疫疾患の予防または治療薬として有用な縮合二環性アミド化合物



【0011】

が知られている（特許文献2）。当該公報には、活性化血液凝固第X因子阻害作用に関する記載は一切なく、また、ピリジンおよびフランからなる縮合環にアミドおよびカルバモイルがジ置換した化合物が開示されているものの、該カルバモイルの窒素原子上のベンゼン環には、2つの置換基XおよびYを同時に有する化合物群のみが記載されている。

【0012】

【非特許文献1】総合臨床 41：2141-2145, 1989

【0013】

【非特許文献2】ジャーナル オブ クリニカル ファーマコロジー (Journal of Clinical Pharmacology), 1992年, 第32巻, p.196-209

【非特許文献3】ニュー イングランド ジャーナル オブ メディシン (NEW ENGL AND JOURNAL OF MEDICINE), 1991年, 第324巻、第26号, p.1865-1875

【非特許文献4】トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research), 1992年, 第68巻, p.507~512頁

【非特許文献5】松尾理, t-PAとPro-UK, 学際企画, 1986年, p.5-40

【非特許文献6】バイオメディカ バイオチミカ アクタ (Biomedica Biochimica Acta), 1985年, 第44巻, p.1201-1210

【非特許文献7】トロンボシスリサーチ (Thrombosis Research), 1980年, 第19巻, p.339-349

【特許文献1】国際公開第99/42439号パンフレット

【非特許文献8】インディアン ジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Indian Journal of Heterocyclic Chemistry), 1994年, 第3巻, p.3247-3252頁

【特許文献2】国際公開第02/12189号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

本発明は優れた活性化血液凝固第Xa因子阻害作用を有する縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本発明者等は、鋭意研究の結果、下記の縮合フラン化合物が、優れた活性化血液凝固第

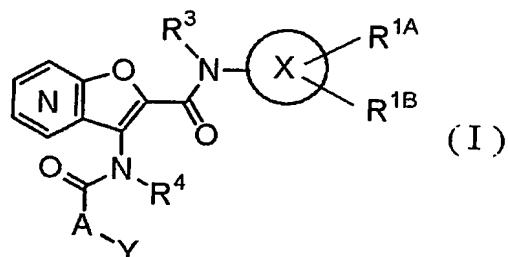
Xa因子阻害作用を有することを見出して、本発明を完成した。

【0016】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

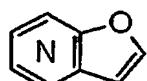
【0017】

1. 式(I)：



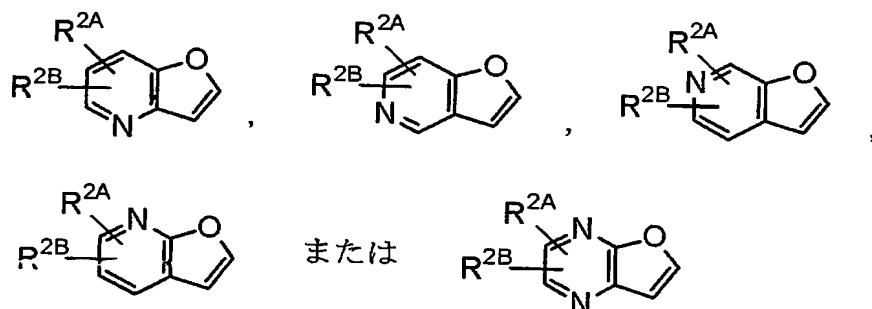
【0018】

(式中、環



【0019】

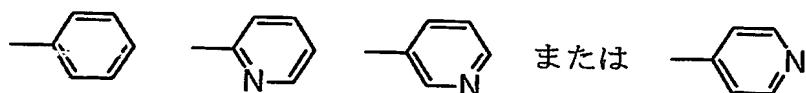
は、



【0020】

を示す。

環Xは



【0021】

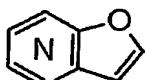
を示す。

Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基または置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。Aは単結合、アルキレン、アルケニレン、アルケニリデンまたは酸素原子を示す。R^{1A}、R^{1B}は、同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、シアノ、ニトロまたは置換されていてもよいアミノを示す。さらに、R^{1A}およびR^{1B}が環Xの隣接する位置で一緒になってアリールを形成する基を示す。

R^{2A}、R^{2B}は同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基、アリールまたは置換されていてもよい不飽和異項環基を示す。R³は水素またはアルキルを示す。R⁴は水素またはアルキルを示す。)により表される縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

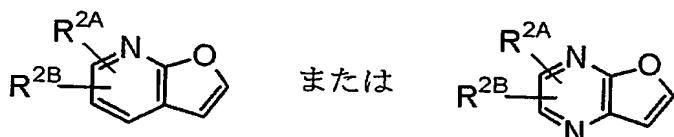
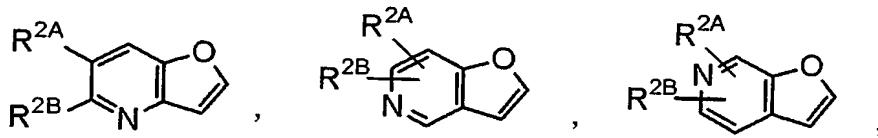
【0022】

2. 環



【0023】

が、



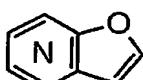
【0024】

(式中、各記号は前記1と同義である。)

である前記1に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容し得る塩。

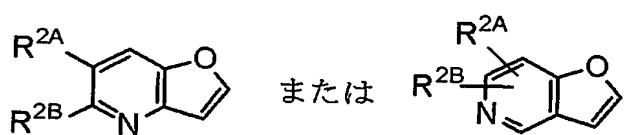
【0025】

3. 環



【0026】

が、



【0027】

(式中、各記号は前記1と同義である。)

である前記1または2に記載の縮合フラン化合物またはその薬理的に許容しうる塩。

【0028】

4. Yが置換されていてもよいシクロアルキルまたは置換されていてもよい飽和異項環基である前記1～3に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0029】

5. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環基置換カルボニル、置換されていてもよいアミノおよび置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である前記1～4に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0030】

6. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1)置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2)置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキル、(3)置換されていてもよいアルキルにより置換されていてもよいカルバモイル、(4)飽和異項環基置換カルボニルおよび(5)置換されていてもよい飽和異項環基から選ばれる基である前記1～5に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0031】

7. 飽和異項環基が窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4～7員の飽和環である前記5または6に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0032】

8. 飽和異項環基がイミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノおよびピロリジニルから選ばれる基である前記5～7に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0033】

9. Yにおける置換されていてもよいシクロアルキルの置換基が、(1)アシル、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、およびアシルアミノアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノ、(2)アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキル、(3)アルキルでモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル、(4)ピロリジニルカルボニル、ピペリジルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モリホリノカルボニル、ホモピペリジニルカルボニルおよびホモピペラジニルカルボニルまたは(5)オキソで置換されていてもよいピロリジニル、オキソで置換されていてもよいピペリジル、オキソで置換されていてもよいピペラジニル、オキソで置換されていてもよいモリホリノ、オキソで置換されていてもよいホモピペリジニルおよびオキソで置換されていてもよいホモピペラジニルから選ばれる飽和異項環基である前記1～6に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0034】

10. Aが単結合またはメチレンである前記1～9に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0035】

11. Yにおける置換されていてもよい飽和異項環基の置換基が、不飽和異項環基である前記1～4に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0036】

12. 不飽和異項環基がピリジルである前記11に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0037】

13. Aがテトラメチレンである前記1～3、11および12に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0038】

14. R^1A 、 R^1B が同一または異なって、それぞれ、水素、ハロゲンまたはアルキルである前記1～13に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0039】

15. R^2A 、 R^2B が同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルまたは飽和異項環基である前記1～14に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0040】

16. 置換されていてもよいカルバモイルの置換基が、置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4から7員環の飽和異項環基である前記15に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0041】

17. R^2A 、 R^2B が同一または異なって、それぞれ水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、t-アブトキシカルボニルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキ

シカルボニル、ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、ピロリジノカルボニル、モルホリノカルボニルまたはモルホリノである前記1~16に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0042】

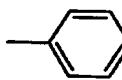
18. R³が水素である前記1~17に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0043】

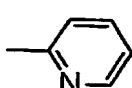
19. R⁴が水素である前記1~18に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0044】

20. 環Xが



または



【0045】

である前記1~19に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0046】

21. (1) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(2) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-([トランス-4-(3-オキソモルホリン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(3) N-(4-クロロフェニル)-3-[[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(4) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[[(メチルスルホニル)アミノ]-3-[[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(5) 2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル)-3-[[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(6) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(7) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)-3-([[(トランス-3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(8) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-([[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル]アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(9) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(10) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メトキシ-3-[[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

(11) N-(4-クロロフェニル)-3-([[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、

- (12) 5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (13) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル}アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (14) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロー-3-({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (15) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル}アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (16) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル}アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (17) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵, N⁵-ジメチル-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル}アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド、
- (18) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (19) t-ブチル(2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)カルバメート、
- (20) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-{ [(メチルスルホニル)アミノ]カルボニル}-3-{ [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (21) N-(4-クロロフェニル)-3-{ [(トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (22) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(1-ピリジン-4-イルペリジン-4-イル)カルボニル]アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (23) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (24) t-ブチル[2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{ [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-6-カルバメート、
- (25) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (26) 6-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
- (27) 2-{ [(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{ [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸、
- (28) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵, N⁵-ジメチル-3-{ [(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミ

- ノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
 (29) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-([トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル)アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (30) t-ブチル (2-{|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{|[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル)カルバメート、
 (31) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-メチル-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (32) メチル 2-{|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{|[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (33) 5-プロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{|[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (34) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]-3-{|[(トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル]アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (35) N-(4-クロロフェニル)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (36) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-シアノ-3-{|[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (37) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-フルオロー-3-{|[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル]アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (38) N²-{(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵-(2-メトキシエチル)-N⁵-メチル-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
 (39) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (40) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)-5-(ピロリジン-1-イルカルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (41) t-ブチル [2-{|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル]カルバメート、
 (42) 5-プロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (43) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-({[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (44) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ)-5-メトキシフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (45) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({[トランス-4-

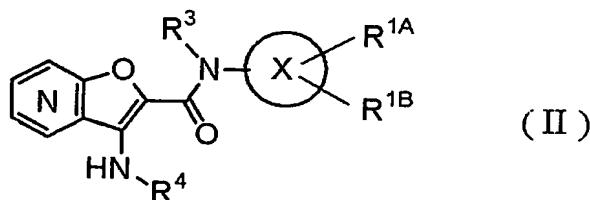
- (3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル{ アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (46) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
 (47) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (48) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-シアノ-3- ({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (49) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5- (ヒドロキシメチル) -3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (50) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メトキシ-3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (51) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5- (ピロリジン-1-イルカルボニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (52) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -5-メチル-3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (53) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -5-メチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (54) 5-クロロ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (55) N²- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) -N⁵, N⁵-ジメチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、
 (56) メチル 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- ({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボキシレート、
 (57) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (58) 5-アミノ-N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (59) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (60) 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル} -3- { [5-(3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ} フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸、
 (61) N- (5-クロロピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、

- (62) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (63) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (64) 6-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ)カルボニル}アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (65) 5-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (66) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵-ジメチル-3-({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド、
 (67) 6-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ)カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (68) t-ブチル [2- { (5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-6-イル]カルバメート、
 (69) 6-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (70) N-(4-メチルフェニル)-3-({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (71) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (72) 2- { (5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{ (トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシリ)カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-6-カルボン酸、
 (73) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-{ [5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ペンタノイル]アミノ}フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (74) 5-(アセチルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (75) N-(4-クロロフェニル)-3-{ (トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキシリ)カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (76) 5-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (77) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-({ [トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド、
 (78) 3-[({ [トランス-4-[3-(アセチルアミノ)プロピル] (メチル)アミノ]シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)

- フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド、
 (79) トランス-N'-(2-{|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-N,N-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジカルボキサミド、
 (80) N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(|[(トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)-2-カルボキサミド、
 (81) 2-{|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-[(|トランス-4-[ジメチルアミノ]カルボニル]シクロヘキシル)カルボニル)アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
 (82) 2-{|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-[(|トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
 (83) 2-{|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-[(|トランス-4-[ジメチルアミノ]カルボニル]シクロヘキシル)カルボニル)アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボキシレート、
 (84) 2-{|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-[(|トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボン酸、
 (85) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[(|トランス-4-[ジメチルアミノ]カルボニル]シクロヘキシル)カルボニル)アミノ]-N⁵-(2-メトキシエチル)-N⁵-メチルフロ[3, 2-b]ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド、および
 (86) N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵-(2-メトキシエチル)-N⁵-メチル-3-[(|トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ[3, 2-b]ピリジン-2, 5-ジカルボキサミドから選ばれる前記1～20に記載の縮合フラン化合物またはその薬理学的に許容しうる塩。

【0047】

22. 式(II)

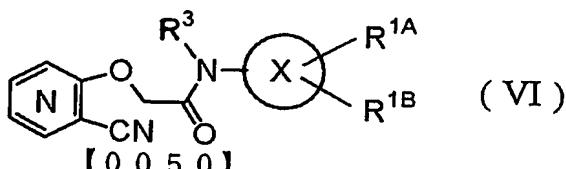


【0048】

(式中、各記号は前記1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【0049】

23. 式(VI)

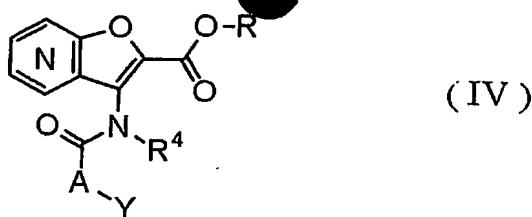


【0050】

(式中、各記号は前記1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【0051】

24. 式(IV)

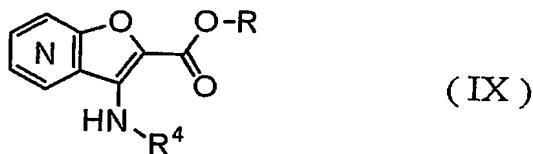


【0052】

(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【0053】

25. 式 (IX)



【0054】

(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記1と同義である。)により表される化合物またはその塩。

【0055】

本明細書における各記号で表される置換基について以下に説明する。

【0056】

Yにおける「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基またはアシルなどがあげられ、なかでも、アルキル、アルキルで置換されていてもよいピペリジルまたはアシルが好ましい。

【0057】

ここで、アルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル等があげられる。このうち、炭素数1から4個のアルキルが好ましい。

【0058】

アルキルで置換されていてもよいピペリジルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキル、好ましくは炭素数1から4個のアルキルで置換されていてもよいピペリジルであり、具体的には、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、1-エチルピペリジン-4-イル、1-イソプロピルピペリジン-4-イルなどがあげられる。

【0059】

アシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。

【0060】

Yにおける「置換されていてもよいシクロアルキル」とは、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよい飽和異項環式置換カルボニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい飽和異項環基などの置換基を有していてもよいシクロアルキルがあげられる。当該シクロアルキルは、例えば、炭素数3から7個のシクロアルキルであって、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、

シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあげられ、好ましくはシクロヘキシルである。

【0061】

ここで、置換されていてもよいアルキルとは、置換基としてアシルまたはアルキルを1ないし2個有していてもよいアミノで置換されていてもよいアルキルを意味し、当該アルキルは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0062】

置換基であるアシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。

【0063】

置換基であるアルキルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0064】

置換されていてもよいアルキルのうち、好ましくは置換されていてもよいアシルおよび置換されていてもよいアルキルから選ばれる基により置換されていてもよいアミノアルキルであり、より好ましくは、アルキルにより置換されていてもよいアミノアルキルである。

【0065】

置換されていてもよいアルキルの具体例としては、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、アセチルアミノメチル、プロピオニルアミノメチル、N-アセチル-N-メチルアミノメチルなどがあげられる。

【0066】

置換されていてもよいカルバモイルとは、置換基として置換されていてもよいアルキルを有していてもよいカルバモイルを意味する。

【0067】

置換基であるアルキルは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。当該アルキルは、炭素数1～4個のアルキルでモノまたはジ置換されていてもよいアミノで置換されていてもよく、例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどがあげられる。置換アルキルの具体例としては、アミノメチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチルなどがあげられる。

【0068】

置換されていてもよい飽和異項環式基置換カルボニルとは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい飽和環が置換したカルボニルを意味し、具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モリホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラ

ジニルがあげられる。当該飽和異項環基はオキソなどで置換されていてもよい。

【0069】

置換されていてもよいアミノとは、置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニル、不飽和異項環基または置換されていてもよいアルキルなどの置換基を有していてもよいアミノを意味する。

【0070】

ここで、置換基である置換されていてもよいアシルとは、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。当該アシルは、飽和異項環基（ピロリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、ピペラジン-1-イルなど）、あるいは炭素数1から6個のアシルまたは炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノなどにより置換されていてもよい。

【0071】

置換基であるアルコキシカルボニルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニルであり、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどがあげられる。

【0072】

置換基である不飽和異項環基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5または6員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、例えば、オキサゾリニル、チアゾリニルなどがあげられる。

【0073】

置換基である置換されていてもよいアルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。当該アルキルは、置換基として、水酸基、置換されていてもよいアミノ、アルコキシカルボニル、シアノおよび飽和異項環基から選ばれる基を有していてもよい。これら置換基のうち、置換されていてもよいアミノとは、炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシルおよび炭素数2から7個のアルコキシカルボニルから選ばれる基を1ないし2個有していてもよいアミノを意味し、具体的には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、第3級ブトキシカルボニルアミノなどがあげられる。アルコキシカルボニルとは、炭素数2から7個のアルコキシカルボニルを意味し、具体的には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどがあげられる。飽和異項環基とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5または6員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、具体的には置換されていてもよいピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニルなどがあげられる。

【0074】

置換されていてもよいアミノの置換基のうち、好ましくは、置換されていてもよいアシル、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいアルキルであり、より好ましくは、アルコキシカルボニル、アルキル、アミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アシルアミノアルキルである。

【0075】

置換されていてもよいアミノの具体例としては、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミ

ノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ホルミル-N-メチルアミノ、N-第3級ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-(3-(第3級ブトキシカルボニルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-(アミノプロピル)-N-メチルアミノ、N-(3-(アセチルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノ、N-アセチルアミノ、メトキシカルボニルメチルアミノ、シアノメチルアミノ、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピロリジノメチルアミノ、メトキシカルボニルアミノなどがあげられる。

【0076】

置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個有する4~7員であって、アルコキシカルボニル、アシル、アルキル、オキソなどの置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、などがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モリホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジニルがあげられる。

【0077】

Yにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5~7員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モリホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルがあげられる。当該飽和異項環基の置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい不飽和異項環基、オキソなどをあげられる。

【0078】

ここで、置換基である置換されていてもよいアルキルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、当該アルキルは置換基として不飽和異項環基(ピリジルなど)、炭素数1から6個のアルキルで置換されていてもよいアミノなどを有していてもよい。

【0079】

置換基である置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する5または6員であって、オキソなどの置換基を有していてもよい飽和環を意味し、具体的には、ピペリジル、ピロリジニル、2-オキソピロリジニルなどがあげられ、当該飽和異項環基は置換基として炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシルなどを有していてもよい。

【0080】

~~参考~~著である置換されていてもよいアシルとは、例えば、アルカノイル、アルキルチオカルボニルおよびアルキルスルホニルがあげられる。アルカノイルとは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルカノイルであり、具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。アルキルチオカルボニルとは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオカルボニルであり、具体的には、チオアセチル、チオプロピオニルなどがあげられる。アルキルスルホニルとは、炭素数1から5個の直鎖または分枝鎖状のアルキルスルホニルであり、具体的には、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどがあげられる。当該アシルは、置換されていてもよいアミノ、ピリジルなどにより置換されていてもよい。

【0081】

置換基である置換されていてもよい不飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個含有する5または6員の飽和環を意味し、具体的には、ピリジル、ピリミジル、チアゾリル、オキサゾリニルなどがあげられる。

Yにおける「置換されていてもよい不飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1～4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、インキサゾリル、チアゾリル、インチアゾリルなどがあげられ、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリルがあげられる。当該不飽和異項環基は、置換基として、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基などを有していてもよい。

【0083】

ここで、置換基であるハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などを示す。

【0084】

置換基である置換されていてもよいアミノの置換基としては、炭素数1から6個のアルキルを有していてもよいアミノで置換された炭素数1から6個のアルキルなどがあげられる。

【0085】

置換基である置換されていてもよいアミノアルキルとは、炭素数1から6個のアルキルを有するアミノアルキルであって、置換基として、炭素数1から6個のアルキル、不飽和異項環基（オキサゾリニル等）などを有していてもよい。

【0086】

置換基である置換されていてもよい飽和異項環基とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有する5から7員の飽和環を意味し、具体的には、ホモピペラジンなどがあげられる。

【0087】

Aにおける「アルキレン」とは、例えば、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖状のアルキレンであり、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンなどがあげられ、このうち、炭素数1から5個のアルキレンが好ましく、特にメチレン、テトラメチレンが好ましい。

【0088】

Aにおける「アルケニレン」とは、例えば、炭素数2から6個の直鎖または分枝鎖状のアルケニレンであり、具体的には、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレンなどがあげられ、このうち、炭素数2から5個のアルケニレンが好ましい。

【0089】

Aにおける「アルケニリデン」とは、例えば、炭素数2から6個のアルケニリデンであり、具体的には、ビニリデン、プロペニリデン、ブテニリデン、ペンテニリデンなどがあげられる。

【0090】

R^1A 、 R^1B における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられる。

【0091】

R^1A 、 R^1B における「アルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。

【0092】

R^1A 、 R^1B における「ハロアルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数

1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルにハロゲンが置換したものであって、具体的には、クロロメチル、ジクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどがあげられる。

【0093】

R^{1A} 、 R^{1B} における「アルコキシ」とは、炭素数1から6個、好ましくは、炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、特にメトキシが好ましい。

【0094】

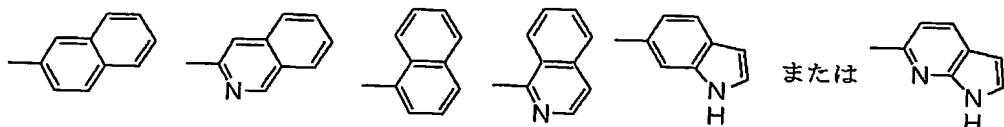
R^{1A} 、 R^{1B} における「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、置換されていてもよい炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルなどがあげられ、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。

【0095】

R^{1A} 、 R^{1B} において好ましい置換基はハロゲン、アルキルであり、特に塩素、メチルが好ましい。

【0096】

R^{1A} 、 R^{1B} における「 R^{1A} 、 R^{1B} が環Xの隣接する位置で一緒にになってアリールを形成する基」とは、好ましくは以下のものがあげられる。



(式中、Xは前記と同義である。)

R^{2A} 、 R^{2B} における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などがあげられ、好ましくはフッ素、塩素、臭素があげられる。

【0097】

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいアルキル」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられ、特にメチルが好ましい。当該アルキルは、置換基として、炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノ、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシ、カルボキシ、炭素数1から6個のアルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイルなどを有していてもよい。置換されたアルキルの具体例としては、例えば、アミノメチル、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシメチル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、ジメチルカルバモイルメチルなどがあげられ、特にヒドロキシメチルが好ましい。

【0098】

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいアルコキシ」とは、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシであり、具体的には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ、特にメトキシが好ましい。当該アルコキシは置換基として、炭素数1から6個のアルキルにより置換されていてもよいアミノ、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシなどを有していてもよい。置換されたアルコキシの具体例としては、例えば、アミノエトキシ、ジメチルアミノエトキシ、ヒドロキシエトキシ、メトキシエトキシなどがあげられる。

【0099】

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいアミノ」の置換基としては、炭素数1から6個のアルキル、炭素数1から6個のアシル、炭素数1から6個のアルコキシカルボ

ニルなどがあげられ、具体的には、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、N-アセチル-N-メチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、メトキシカルボニルアミノ、t-ブロトキシカルボニルアミノなどがあげられ、特にアミノ、アセチルアミノ、メチルスルホニルアミノ、t-ブロトキシカルボニルアミノが好ましい。

【0100】

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」とは、例えば、炭素数2から7個の直鎖または分枝鎖状のアルコキシカルボニルであり、具体的にはメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどがあげられ、特にメトキシカルボニルが好ましい。当該アルコキシカルボニルは、置換基として、水酸基、炭素数1から6個のアルコキシ、置換されていてもよいアミノなどを有していてもよい。

【0101】

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、置換されていてもよい炭素数1から6個のアルキルなどがあげられ、当該アルキルは炭素数1から6個のアルキルもしくは炭素数1から6個のアシルによりモノまたはジ置換されていてもよいアミノ、または炭素数1から6個のアルコキシにより置換されていてもよい。また、当該カルバモイルに2つのアルキルが置換した場合には、2つのアルキルがカルバモイルの窒素原子と一緒にになって、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1または2個有していてもよい4から7員の飽和環を形成してもよい。当該カルバモイルの具体例としては、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N、N-ジメチルカルバモイル、N-(2-メトキシエチル)カルバモイル、N-メチル-N-メトキシエチルカルバモイル、N-(N、N-ジメチルアミノエチル)カルバモイル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジノカルボニル、モルホリノカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニルなどがあげられ、特にN、N-ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-メトキシエチルカルバモイルが好ましい。 R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよい飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい飽和環を意味し、当該環は縮合環を形成してもよい。具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ホモピペリジノ、ピロリジニルなどがあげられ、好ましくは、ピロリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モリホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニルがあげられる。当該飽和異項環基の置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよい不飽和異項環基、オキソなどがあげられ、これら置換基はYにおける「置換されていてもよい飽和異項環基」の置換基と同義である。

【0102】

R^{2A} 、 R^{2B} における「アリール」とは、例えば、炭素数6～14個の芳香族炭化水素があげられ、具体的にはフェニル、ナフチルなどがあげられる。

【0103】

R^{2A} 、 R^{2B} における「置換されていてもよい不飽和異項環基」とは、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1～4個、好ましくは1ないし2個含有する5～7員であって、置換基を有していてもよい不飽和環を意味し、具体的には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリルなどがあげられる。当該不飽和異項環基は、置換基として、モノまたはジ置換されていてもよいアミノ（当該置換基としては炭素数1～4個のアルキルまたは炭素数1～4個のアルカノイルなど）、置換されていてもよいアルキル（当該置換基としては炭素数1～4個のアルキルもしくは炭素数1～4個のアルカノイルなどによりモノまたはジ置換されていてもよいアミノなど）などを有していてもよい。

【0104】

R^2A 、 R^2B において好ましい置換基は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアルキル、アルコキシ、置換されていてもよいアミノ、シアノ、カルボキシ、アルコキシカルボニルまたは置換されていてもよいカルバモイル（当該カルバモイルの好ましい置換基は置換されていてもよいアルキルまたは窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる原子を1から4個含有する4から7員環の飽和異項環基）であり、なかでも水素、フッ素、塩素、臭素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシ、アミノ、メチルスルホニルアミノ、アセチルアミノ、t-ブロキシカルボニルアミノ、シアノ、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ジメチルカルバモイル、N-メチル-N-メトキシエチルカルバモイル、モルホリノカルボニルまたはピロリジンカルボニルが好ましい。

【0105】

R^3 における「アルキル」とは、例えば、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0106】

R^4 における「アルキル」とは、例えば、炭素数1から6個、好ましくは炭素数1から4個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシルなどがあげられる。

【0107】

本発明化合物のうち、特に前述の化合物(1)～(8'6)が好ましい。

【0108】

本発明の化合物(I)の薬理学的に許容しうる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩、あるいはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタノスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどのアミン類との塩、あるいはリジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩などがあげられる。

【0109】

本発明化合物(I)は4級塩とすることもでき、本発明化合物は4級塩も含まれる。

【0110】

また、本発明の化合物(I)は、分子内塩、水和物、溶媒和物なども含まれる。また、本発明化合物(I)に不斉炭素を有する場合は光学異性体が存在するが、本発明化合物(I)は、それら異性体の1つあるいは混合物を包含する。さらに、本発明化合物(I)に二重結合あるいは環上に2つ以上の置換基を持ったシクロアルケン基を有する場合は、シス体、トランス体、メソ体が存在し、本発明化合物(I)にカルボニルなどの不飽和結合を有する場合は互変異性体として存在し、本発明化合物(I)は、それら異性体の1つあるいは混合物を包含する。

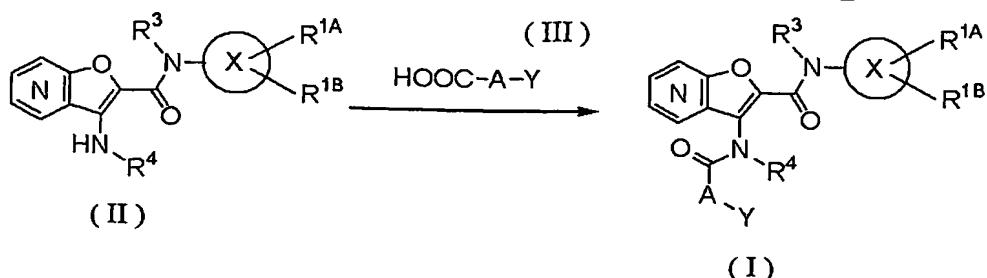
【0111】

また、本発明の化合物(I)には、前記の化合物のプロドラッグも含まれる。プロドラッグとしては、例えば、化合物(I)におけるアミノ、カルボキシなどの官能基を、通常用いられる保護基を用いて保護したものなどがあげられる。

【0112】

本発明の化合物は、以下の方法により製造することができる。

方法1：本発明化合物(I)は、以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(I)は、化合物(II)と化合物(III)を縮合反応に付すことにより製造することができる。

[01131]

化合物(I I)と化合物(I I I)の縮合反応は、縮合剤を用いて通常の縮合反応に付すか、あるいは化合物(I I I)を反応性誘導体(酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等)に変換した後、化合物(I I)と反応させることにより製造することになる。

【0114】

(1) 化合物(I I)と化合物(I I I)を通常の縮合反応に付す場合、適当な溶媒中で実施することができる。縮合反応に用いる縮合剤としては、N,N-ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル)カルボジイミド(EDC)あるいはその塩酸塩、カルボニルジイミダゾール(CDI)、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)、シアノリン酸ジエチル(DEPC)等があげられ、とりわけ、DCC、EDC又はその塩酸塩が好ましい。

[0 1 1 5]

本反応の反応温度は通常0℃から100℃であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の温度を適宜選択することができる。反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

[0 1 1 6]

(2) 化合物(I II)の反応性誘導体を用いる場合、常法により、化合物(I II)をハロゲン化剤(塩化チオニル、臭化チオニル、オキサリルクロリド等)を用いて酸ハライドに変換するか、またはクロロ炭酸エステル(クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル等)、酸クロリド(2, 4, 6-トリクロロベンゾイルクロリド等)を用いて混合酸無水物に変換するか、あるいは、N-ヒドロキシアミン系化合物(1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等)またはフェノール系化合物(p-ニトロフェノール等)の活性エステル、または低級アルコールエステル(メチルエステル、エチルエステル等)に変換した後、適当な溶媒中または無溶媒で必要に応じて脱酸剤の存在下で化合物(I I)と縮合反応に付すことができる。

[0117]

上記縮合反応では、酸ハライドに変換する方法が好ましい。

[0118]

なお、酸ハライドに変換する方法では、ジメチルホルムアミドなどを触媒として添加することにより反応を加速させることができる。

[0119]

また、上記縮合反応では、4-ジメチルアミノピリジンなどを添加することにより、縮合反応を進行させる、あるいは加速させることができます。

01201

必要に応じて使用される脱酸剤としては、無機塩基又は有機塩基などを用いることができる。無機塩基としては、例えば、炭酸アルカリ金属類（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属類（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、水酸化アルカリ金属類（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）などをあげることができ、有機塩基としては、例えば、鎖状アルキル三級アミン類（トリ

エチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等)、環状三級アミン類(1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エン等)、芳香族三級アミン類(N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン)、ピリジン、ルチジン、コリジンなどがあげられる。とりわけ、本反応では、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンが好ましい。なお、本反応で脱酸剤を使用する場合、脱酸剤を溶媒として使用することもできる。

【0121】

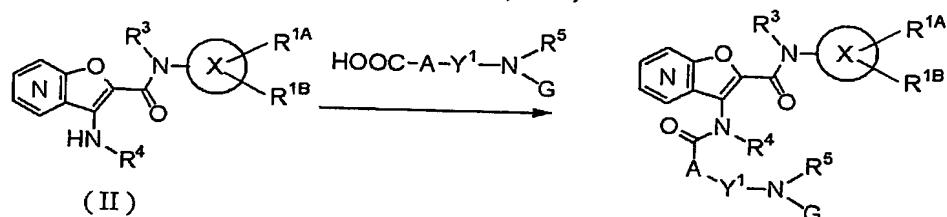
本反応の反応温度は通常-20℃から溶媒の還流温度であり、必要に応じて、これ以下の温度を適宜選択することができる。反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

【0122】

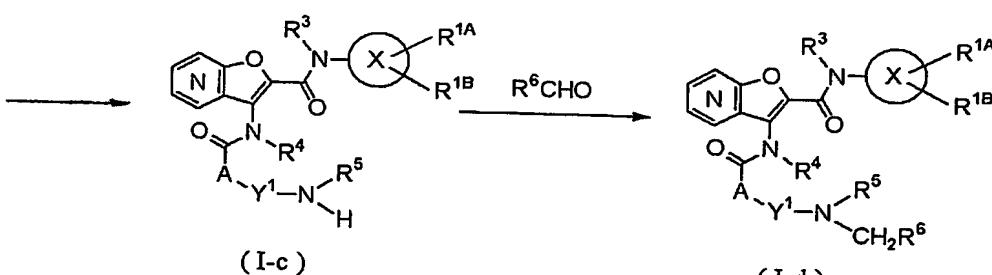
上記縮合反応で溶媒を用いる場合、溶媒としては反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ハロゲン系溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等)、芳香族炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエтан等)、ケトン系溶媒(アセトン、メチルエチルケトン等)、エステル系溶媒(酢酸エチル等)、アミド系溶媒(N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒(アセトニトリル等)、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジン、水などがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ピリジンが好ましく、ジクロロメタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジンおよびこれらの混合溶媒がより好ましい。

方法2：化合物(I)において、Yが基-N(G)R⁵、-NHR⁵、または-N(R⁵)CH₂R⁶により置換されたシクロアルキルである化合物(I-a)、化合物(I-b)または化合物(I-c)は、以下の方法により製造することができる。

(III-a)



(I-b)



(式中、Y¹はシクロアルキレンを、R⁵は水素、アルキル、アシリル、アルコキシカルボニルまたは不飽和異項環基を、R⁶は置換されていてもよいアルキルまたは不飽和異項環基を、Gは第3級ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどのアミノ保護基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物(I-I)と化合物(I-II-a)を縮合して化合物(I-a)とした後、アミノ保護基を除去することにより、化合物(I-b)を製造することができる。さらに、化合

物(I-b)をアルデヒド化合物R⁶CHOを用いて還元的アルキル化反応に付すことにより化合物(I-c)を製造することができる。

【0123】

化合物(II)と化合物(III-a)との縮合反応は、方法1と同様の条件により行うことができる。

【0124】

化合物(I-a)の脱保護は、有機合成化学の分野における公知の方法により行うことができ、例えば、化合物(I-b)においてGが第3級ブトキシカルボニルの場合は、適当な溶媒(ジオキサン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、エタノールなど)中、酸(塩酸、トリフルオロ酢酸など)と処理することにより化合物(I-b)を製造することができる。

【0125】

化合物(I-b)の還元的アルキル化反応は、適当な溶媒中、還元剤の存在下で、アルデヒド化合物R⁶CHOと反応させることにより行うことができる。

【0126】

還元的アルキル化反応に用いられる還元剤としては、アミド結合などに影響を及ぼさない還元剤であればいかなるものでもよく、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの金属還元試薬があげられる。

【0127】

還元的アルキル化反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ハロゲン系溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、ニトリル系溶媒(アセトニトリル等)、芳香族炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール等)、水等があげられ、必要に応じて、これら2以上の溶媒の混合物であってもよい。なかでも、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、プロパノール等が好ましい。

【0128】

還元的アルキル化反応の反応温度は、通常-10℃から溶媒の還流温度であり、とりわけ、氷冷下から室温が好ましい。また、反応時間は、通常30分から24時間であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0129】

また、上記還元剤に代えて、本反応は金属触媒(パラジウム-炭素、白金-炭素、酸化白金、ラネニッケル等)を用いた接触還元反応により行うことができる。

【0130】

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、エステル系溶媒(酢酸エチル等)、芳香族炭化水素系溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アルコール系溶媒(メタノール、エタノール、プロパノール等)、水等があげられ、必要に応じて、これら2以上の溶媒の混合物であってもよい。なかでも、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノールが好ましい。

【0131】

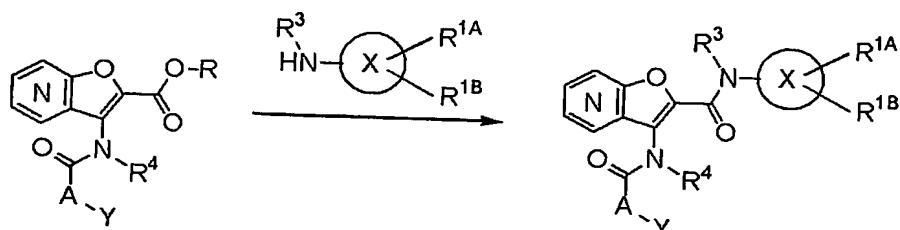
本反応の反応温度は、通常-10℃から溶媒の還流温度であり、とりわけ、氷冷下から室温が好ましい。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じてこれ

以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0132】

なお、還元的アルキル化反応は、反応を円滑に進行させるため、酢酸等の有機酸あるいは塩酸等の鉱酸を添加してもよい。

方法3：本発明化合物（I）は、以下の方法によっても製造することができる。
(V)



(IV)

(式中、Rは水素、炭素数1～4個のアルキルまたはカルボキシの保護基を示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物（I）は、化合物（IV）と化合物（V）を縮合反応に付すことにより製造することができる。

【0133】

化合物（IV）と化合物（V）との縮合反応は、無溶媒中加熱するか、または適当な溶媒中、化合物（V）をトリ低級アルキルアルミニウム（トリメチルアルミニウムなど）またはジエチルジヒドロアルミニウムナトリウムなどを用いて対応するアルミニウムアミド化合物とした後、化合物（IV）と反応させることにより実施することができる。

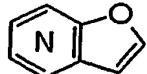
【0134】

溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ハロゲン系溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソブチド系溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、炭化水素系溶媒（ヘキサン等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2,6-二ルチジンまたはこれらの混合溶媒があげられ、とりわけ、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、キシレン、ヘキサンが好ましい。

【0135】

本反応は、冷却下～加熱下で幅広く実施することができ、例えば、-10℃～溶媒の沸点、とりわけ、氷冷下～60℃で好適に実施することができる。反応時間は、用いる溶媒により異なるが、通常1～12時間であり、好ましくは2～8時間である。

方法4：化合物（II）において、R⁴が水素であり、環



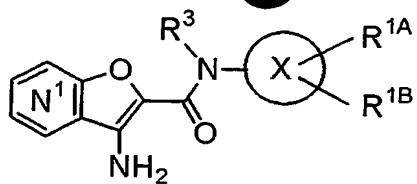
【0136】

が



【0137】

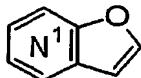
(式中、各記号は前記と同義である。)
により表される化合物、すなわち、式（II-a）



(II-a)

【0138】

(式中、環



【0139】

は

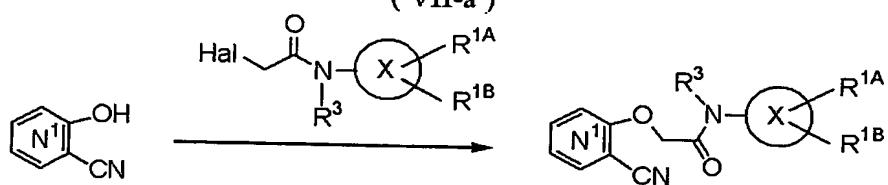


【0140】

を示し、他の記号は前記と同義である。)

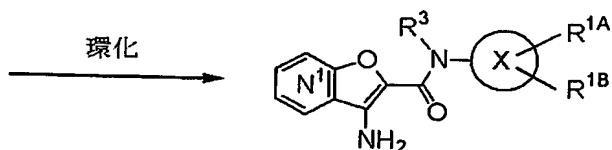
により表される化合物は、以下の方法により製造することができる。

(VII-a)



(VI-a)

(VIII-a)



(II-a)

(式中、Halは塩素、臭素などのハロゲンを示し、他の記号は前記と同義である。)

(1) 化合物 (VI-a) のO-アルキル化反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。

【0141】

O-アルキル化反応で用いる塩基としては、例えば、無機塩基、有機塩基などをあげることができる。無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、炭酸水素アルカリ金属類（炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等）、水酸化アルカリ金属類（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、水素化アルカリ金属類（水素化ナトリウム類）などをあげることができる。O-アルキル化反応では、塩基とともにハロゲン化物（ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウム、臭化リチウムなど）、好ましくはヨウ化物（ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、ヨウ化カリウムなど）を使用して行う。

【0142】

有機塩基としては、鎖状アルキル三級アミン類（トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、環状三級アミン類（1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 8-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、4-ジメチルアミノピリジン等）、ピリジン、ルチジン、コリジンなどをあげることができる。また、アルコキシアルカリ金属類（ナトリウムメトキシド、t-ブロキシカリウム等）などの塩基も用いることができる。本反応では、とりわけ、炭酸アルカリ金属類を用いることが好ましい。なお、本反応においては、上記塩基を溶媒として用いることもできる。

【0143】

O-アルキル化反応で用いる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジンなどがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。とりわけ、ケトン系溶媒、アミド系溶媒が好ましい。

【0144】

本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

【0145】

(2) 化合物(VIII-a)の環化反応は、必要に応じて適当な溶媒中、塩基と処理することにより行うことができる。

【0146】

環化反応に用いられる塩基としては、上記O-アルキル化反応で用いる塩基と同様の塩基を使用することができ、とりわけ、炭酸アルカリ金属類、環状三級アミン類が好ましい。

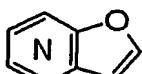
【0147】

環化反応で溶媒が用いられる場合、溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、ケトン系溶媒（アセトン、メチルエチルケトン等）、芳香族炭化水素系溶媒（ベンゼン、トルエン、キシレン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等）、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等）、ジメチルスルホキシド、ピリジン、2, 6-ルチジンなどがあげられ、これましく、とりわけ、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノンが好ましい。

【0148】

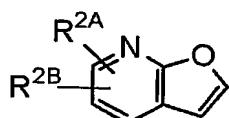
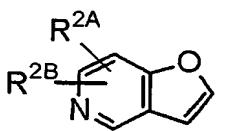
本反応の反応温度は、通常氷冷下から溶媒の還流温度である。環化反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

方法5：化合物(I I)において、R⁴が水素であり、環

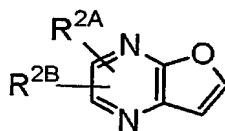


【0149】

が



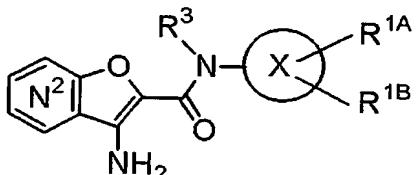
または



【0150】

(式中、各記号は前記と同義である。)

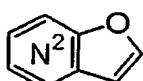
により表される化合物、すなわち、式 (II-b)



(II-b)

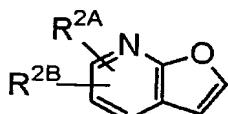
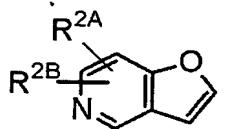
【0151】

(式中、環

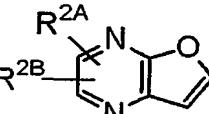


【0152】

は



または

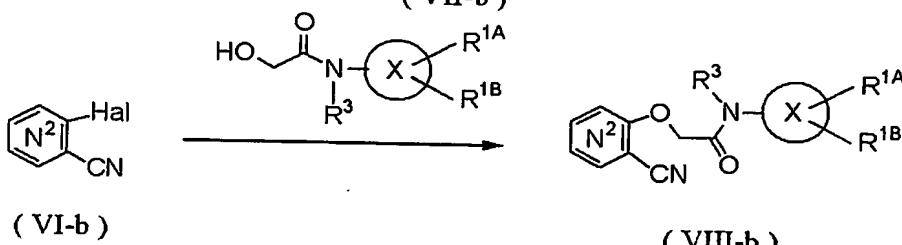


【0153】

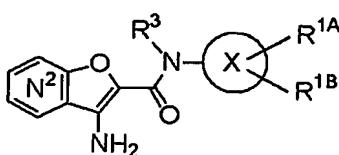
を示し、他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物は、以下の方法により製造することができる。

(VII-b)



環化



(II-b)

(式中、各記号は前記と同義である。)

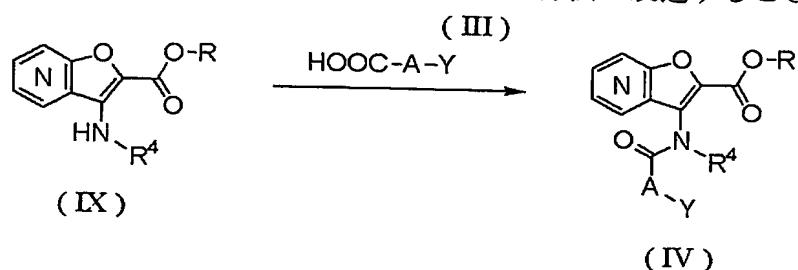
(1) 化合物 (VI-b) と化合物 (VIII-b) との反応は、塩基の存在下、必要に応じて適当な溶媒中で行うことができる。本反応で用いる塩基としては、炭酸アルカリ金属類（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等）、水素化アルカリ金属類（水素

化ナトリウム等)、アルコキシアルカリ金属類(ナトリウムメトキシド、カリウムt-ブトキシド等)が好ましく、とりわけ水素化ナトリウムが好ましい。用いる溶媒としては、アミド系溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3ジメチル-2-イミダゾリジノン等)、エーテル系溶媒(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等)が好ましく、とりわけN,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等が好ましい。

【0154】

(2) 化合物(VIII-b)の環化反応は、方法3の環化反応と同様の条件で行うことができる。

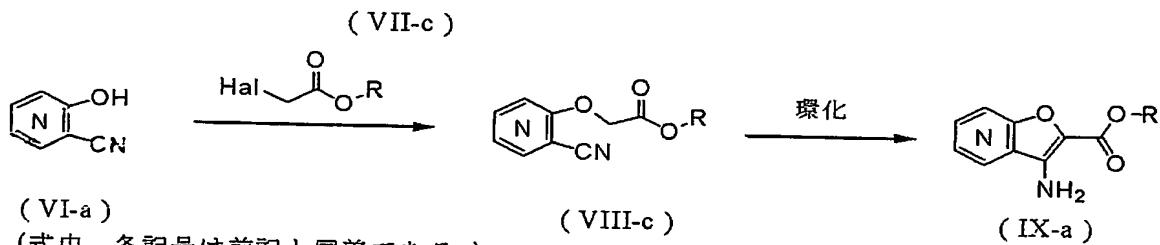
方法6：化合物(IV)は、以下の方法で製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(IV)は、化合物(IX)と化合物(III)を縮合反応に付すことにより製造することができる。本縮合反応は、方法1と同様の条件で実施することができる。

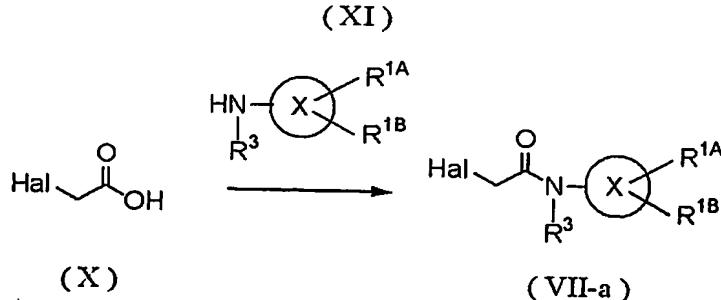
方法7：化合物(IX)において、R⁴が水素の化合物(IX-a)は、以下の方法で製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

化合物(VI-a)を化合物(VIII-c)と塩基の存在下でO-アルキル化反応に付して化合物(VIII-c)とした後、環化させることにより化合物(IX-a)を製造することができる。本O-アルキル化反応および環化反応は方法4と同様の条件で実施することができる。

方法3：化合物(VII-a)は、以下の方法により製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義である。)

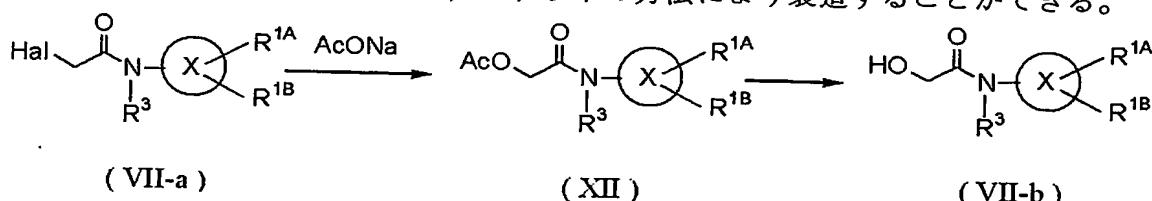
化合物(VII-a)は、化合物(X)と化合物(XI)を縮合剤を用いて通常の縮合反応に付すか、あるいは化合物(X)を反応性誘導体(酸ハライド、混合酸無水物、活性エステル等)に変換した後、化合物(XI)と反応させることにより製造することができ

る。

[0 1 5 5]

本反応は、方法 1 と同様の条件により行うことができ、特に、化合物 (X) の反応性誘導体（酸ハライド）を用いて行なうことが好ましい。

方法9：化合物(VIII-b)は、以下の方法により製造することができます。



(式中、A c はアセチルを示す)。他の記号は前記と同様である。

ハライドを水酸基に変換する一般的な方法に準じて、適当な溶媒中で化合物 (VII-a) と酢酸ナトリウムを反応させ、得られた化合物 (XII) を加溶媒分解あるいは加水分解することにより化合物 (VII-b) を製造することができる。

【0156】

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、アミド系溶媒（N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）を用いることが好ましい。

[0157]

本反応の反応温度は通常0℃～100℃であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の温度を適宜選択することができる。本反応の反応時間は通常30分から24時間であり、必要に応じて、これ以上またはこれ以下の時間を適宜選択することができる。

[0158]

化合物(XIII)をアルコール(メタノール、エタノールなど)、水などの溶媒中で無機塩基等と処理するか、もしくは不活性溶媒中でアルコキシアルカリ金属類または無機塩基と処理することにより製造することができる。

[0159]

本反応に用いられる無機塩基としては、炭酸アルカリ金属類（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）、水酸化アルカリ金属類（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）などがあげられ、とりわけ、炭酸アルカリ金属類が好ましい。

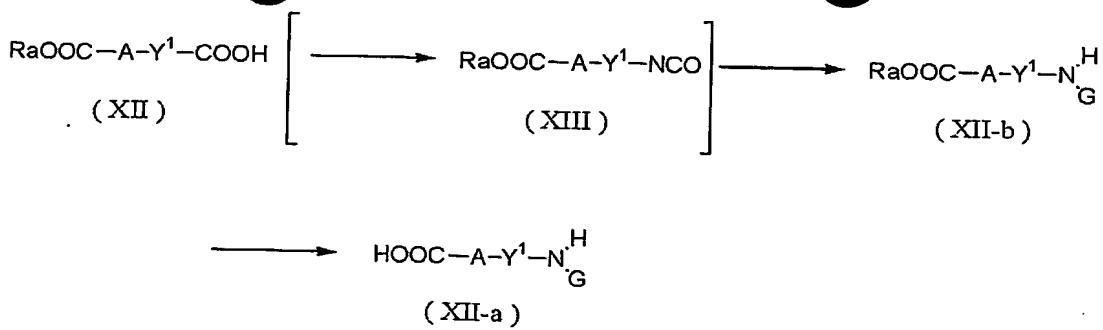
[0160]

本反応に用いられるアルコキシアルカリ金属類としては、ナトリウムメトキシド、カリウムテープトキシドなどがあげられる。

[0 1 6 1]

本反応に用いられる溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であればいかなるものでもよく、例えば、アルコール系溶媒（メタノール、エタノール、プロパノール、2-ブタノール等）、水、アミド系溶媒（N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等）、エーテル系溶媒（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等）などがあげられ、これら溶媒の2以上の混合溶媒であってもよい。なかでも、メタノール、水が好ましい。

方法10：化合物（III-a）において、R⁵ が水素の化合物は、以下の方法により製造することができる。



(式中、R a はメチルなどのアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

化合物 (XIII) を適当な溶媒中、塩基の存在下、必要に応じて活性化剤の存在下でアジ化剤と処理してクルチウス (Curtius) 転位反応に付すことにより化合物 (XVI) とした後、アルコールと処理することにより化合物 (XIII-b) とし、加水分解することにより化合物 (XIII-a) を製造することができる。

【0162】

クルチウス転位反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどがあげられる。

【0163】

クルチウス転位反応に必要に応じて用いられる活性化剤としては、クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソプロピル、クロル炭酸イソブチル、クロル炭酸フェニルなどがあげられる。

【0164】

クルチウス転位反応に用いられるアジ化剤としてはアジ化ナトリウム、ジフェニルリン酸アジドなどがあげられる。

【0165】

クルチウス転位反応に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、クロロホルム、ジクロロエタン、酢酸エチル、アセトニトリル、第3級ブチルアルコール、などがあげられる。なお、第3級ブチルアルコールを溶媒として使用する場合は、必ずしも下記のアルコール処理を行う必要はなく、上記処理のみで化合物 (XIII-b) を得ることができる。

【0166】

クルチウス転位反応の反応温度は通常-20~150℃であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

【0167】

クルチウス転位反応の反応時間は、通常30分から10時間の範囲であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0168】

化合物 (XIII-b) への反応に用いられるアルコールとしては、例えば、フェニルを有していてよい炭素数1~4個の直鎖または分枝鎖状のアルコールであり、具体的には、メタノール、エタノール、第3級ブチルアルコール、ベンジルアルコールなどがあげられる。

【0169】

化合物 (XIII-b) への反応の反応温度は通常-20℃~溶媒の還流温度であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の温度を選択することができる。

【0170】

化合物 (XIII-b) への反応の反応時間は、通常30分から24時間の範囲であり、必要に応じてこれ以上またはこれ以下の時間を選択することができる。

【0171】

本方法で得られた化合物 (XIII-b) を有機合成化学の分野で通常用いられる公知

の加水分解反応に付すことにより、化合物(XIII-a)へ誘導することができる。
方法11：

本発明化合物において、アミノ基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方
法により、N-アルキル化またはN-アシル化をすることができる。本発明化合物において、カルバモイル基、アミド基を有する場合、有機合成化学の分野における公知の方法に
より、N-アルキル化することができる。本発明化合物において、カルボキシル基を有す
る場合、有機合成化学の分野における公知の方法により、エステル化、アミド化するこ
とができる。また、本発明化合物において、エステル、アミドを有する場合、有機合成化学
の分野における公知の方法により、加水分解または還元することにより対応するカルボン
酸化合物、アルコール化合物またはアミン化合物に変換することができる。

【0172】

このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの有機合成化
学の分野における公知の方法により単離精製することができる。

【発明の効果】

【0173】

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、優れた活性化血液凝固第X
因子阻害作用を有することから、哺乳動物(例えば、ヒト、サル、ウサギ、イヌ、ネコ、
ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモットなど)に対して、血栓ならびに塞栓によ
って引き起こされる各種疾患、例えば、狭心症、不安定狭心症、脳血栓、脳梗塞、脳塞栓
、一過性脳虚血発作(TIA)、くも膜下出血後の脳血管れん縮等の虚血性脳血管障害、
冠動脈血栓形成による虚血性心疾患、うつ血性慢性心不全、心筋梗塞、急性心筋梗塞、肺
梗塞、肺塞栓、肺血管障害、エコノミークラス症候群、腎疾患(糖尿病性腎症、慢性糸球
体腎炎、IgA腎症等)、アテローム硬化症を伴った血栓形成、末梢動脈閉塞症、末梢靜
脈閉塞症、バージャー病、深部靜脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群(DIC)、人工血
管術後または人工弁あるいは関節置換後の血栓形成、間欠性跛行、経皮的経管式冠動脈形
成術(PTCA)あるいは経皮的経管式冠動脈再開通療法(PTCR)等の血行再建後の
血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群(SIRS)、多臓器不全(MODS)
、体外循環時の血栓形成、採血時の血液凝固、糖尿病性循環障害、移植時の拒絶反応、移
植時の臓器保護あるいは機能改善などの予防または治療に有用である。

【0174】

また、本発明化合物は、優れた活性化血液凝固第X因子阻害作用を有すると同時に、毒
性が軽減され、既存薬の副作用(出血など)がほとんどみられない特徴を有する。

【0175】

本発明の化合物(I)またはその薬理学的に許容しうる塩は、当該化合物の治療上有効
量および薬理学的に許容される担体からなる医薬組成物に製剤化することができる。薬理
学的に許容される担体としては、希釈剤、結合剤(シリップ、アラビアゴム、ゼラチン、
ソルビット、トラガカント、ポリビニルピロリドン)、賦形剤(乳糖、ショ糖、コーンス
ターチ、リン酸カリウム、ソルビット、グリシン)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム
、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ)、崩壊剤(パレイショデンプン)および湿
潤剤(ラウリル硫酸ナトリウム)等を挙げることができる。

【0176】

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容しうる塩は、経口的または非経口的に投
与することができ、適当な医薬製剤として用いることができる。経口的に投与する場合の
適当な医薬製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの固体製剤、あ
るいは溶液製剤、懸濁製剤または乳化製剤などが挙げられる。非経口的に投与する場合の
適当な医薬製剤としては、坐剤、注射用蒸留水、生理食塩水またはブドウ糖水溶液などを
用いた注射剤または点滴製剤、あるいは吸入剤等が挙げられる。

【0177】

本発明の化合物(I)またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の
年令、体重、状態或いは疾患の種類・程度によっても異なるが、通常、1日当たり約0.1

～50mg/kg、とりわけ約0.1～30mg/kg程度とするのが好ましい。
【発明を実施するための最良の形態】

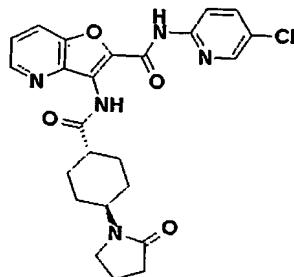
【0178】

以下、本発明を実施例、参考例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

【実施例】

【0179】

実施例1：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(4-[トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル)アミノ)フロ[3,2-b]



参考例2で得られたトランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸22.0gを塩化チオニル150mlに溶解し、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム500mlに懸濁し、氷冷下、参考例24で得られた3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキアミド20.0gを少しづつ加えた。続いて、ビリジン56mlを滴下した後、反応液を室温に戻し、15時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH₂-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/メタノール=10/1に続き、クロロホルム)にて精製した。得られた残渣を加温下で酢酸エチルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物32.2gを得た。

APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

また、表題化合物をメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、硫酸および塩酸と常法にて処理することにより、対応する表題化合物の塩を得た。

・メタンスルホン酸塩

：APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

・2メタンスルホン酸塩

：APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

・ベンゼンスルホン酸塩

：APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

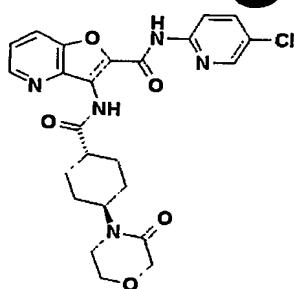
・2ベンゼンスルホン酸塩

：APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

・硫酸塩：APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

・塩酸塩：APCI-MS M/Z: 482/484 [M+H]⁺。

実施例2：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(4-[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシリ]カルボニル)アミノ)フロ[3,2-b]



参考例4で得られたトランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸118mgを塩化チオニル3mlに溶解し、室温にて12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルム5mlに溶解し、氷冷下、参考例24で得られた3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フル [3,2-b] ピリジン-2-カルボキアミド100mgを加えた。続いて、ピリジン280μlを加え、反応液を室温に戻し、12時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1)にて精製した。得られた固体を酢酸エチル/ジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物120mgを得た。

APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H]⁺。
実施例3～78

対応するアミノ化合物とカルボン酸化合物を実施例2と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0180】

【表1】

実施例番号	構造式	恒数等
3		APCI-MS M/Z : 470/472 [M+H] +
4		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
5		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] +
6		APCI-MS M/Z : 468/470 [M+H] +

【0181】

【表2】

実施例番号	構造式	恒数等
7		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
8		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +
9		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +
10		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +

【0182】

【表3】

実施例番号	構造式	恒数等
1 1		APCI-MS M/Z : 472/474 [M+H] +
1 2		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
1 3		APCI-MS M/Z : 498/500 [M+H] +
1 4		APCI-MS M/Z : 518/520 [M+H] +

【0183】

【表4】

実施例番号	構造式	恒数等
15		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] +
16		ESI-MS M/Z : 477/479 [M+H] +
17		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +
18		APCI-MS M/Z : 512/514 [M+H] +

【0184】

【表5】

実施例番号	構造式	恒数等
19		APCI-MS M/Z : 496/498 [M+H] +
20		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
21		APCI-MS M/Z : 456/458 [M+H] +
22		APCI-MS M/Z : 482/484 [M+H] +

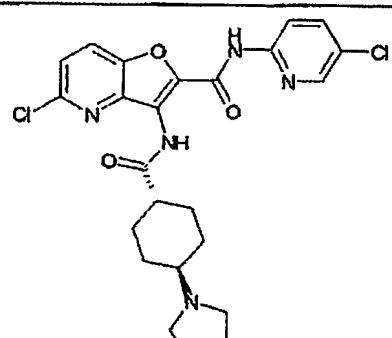
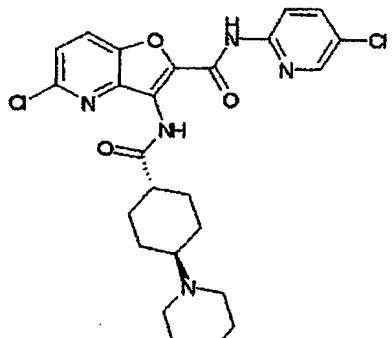
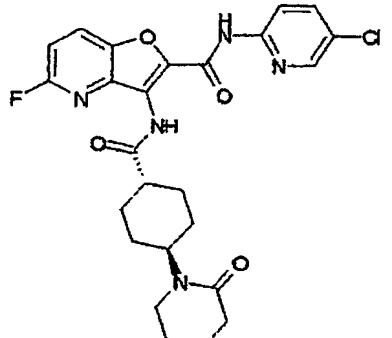
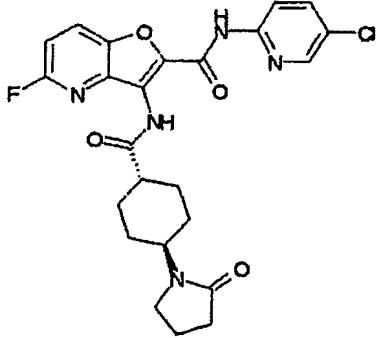
【0185】

【表6】

実施例番号	構造式	恒数等
23		APCI-MS M/Z : 498/500 [M+H] +
24		APCI-MS M/Z : 532/534 [M+H] +
25		APCI-MS M/Z : 516/518 [M+H] +
26		APCI-MS M/Z : 476/478 [M+H] +

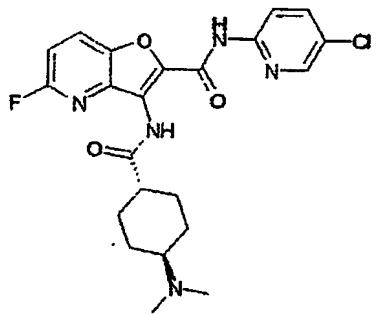
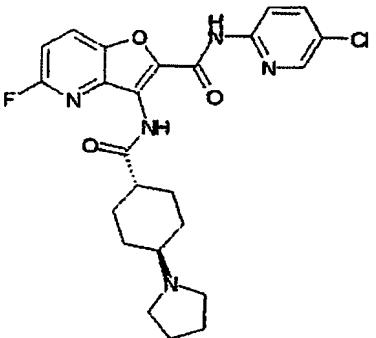
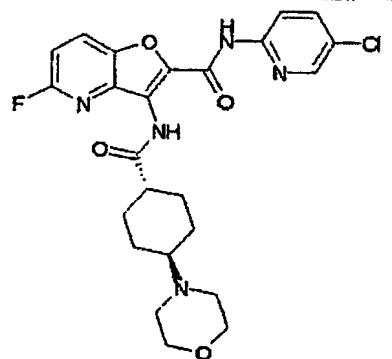
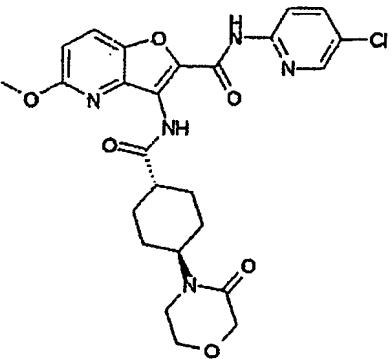
【0186】

【表7】

実施例番号	構造式	恒数等
27		APCI-MS M/Z : 502/504 [M+H] +
28		APCI-MS M/Z : 518/520 [M+H] +
29		APCI-MS M/Z : 516/518 [M+H] +
30		APCI-MS M/Z : 500/502 [M+H] +

[0187]

【表8】

実施例番号	構造式	恒数等
3 1		APCI-MS M/Z : 460/462 [M+H] +
3 2		APCI-MS M/Z : 486/488 [M+H] +
3 3		APCI-MS M/Z : 502/504 [M+H] +
3 4		APCI-MS M/Z : 528/530 [M+H] +

【0188】

【表9】

実施例番号	構造式	恒数等
35		APCI-MS M/Z : 512/514 [M+H] +
36		APCI-MS M/Z : 472/474 [M+H] +
37		APCI-MS M/Z : 498/500 [M+H] +
38		APCI-MS M/Z : 514/516 [M+H] +

【0189】

【表10】

実施例番号	構造式	恒数等
39		APCI-MS M/Z : 556/558 [M+H] +
40		APCI-MS M/Z : 540/542 [M+H] +
41		APCI-MS M/Z : 526/528 [M+H] +
42		APCI-MS M/Z : 523/525 [M+H] +

【0190】

【表11】

実施例番号	構造式	恒数等
43		APCI-MS M/Z : 507/509 [M+H] +
44		APCI-MS M/Z : 467/469 [M+H] +
45		APCI-MS M/Z : 493/495 [M+H] +
46		APCI-MS M/Z : 509/511 [M+H] +

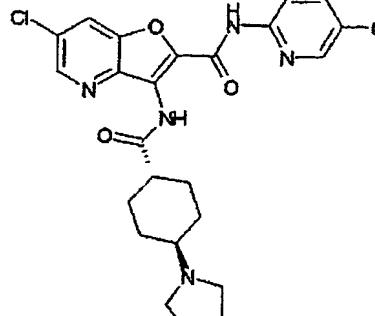
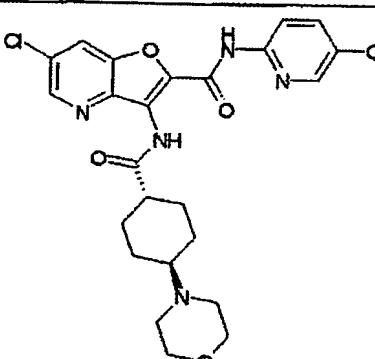
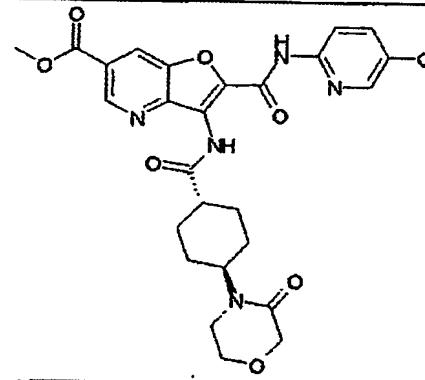
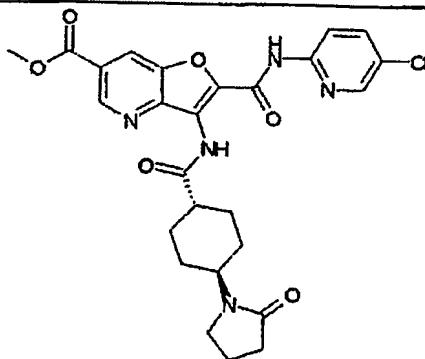
【0191】

【表12】

実施例番号	構造式	恒数等
47		APCI-MS M/Z : 532/534 [M+H] +
48		APCI-MS M/Z : 516/518 [M+H] +
49		APCI-MS M/Z : 504/506 [M+H] +
50		APCI-MS M/Z : 476/478 [M+H] +

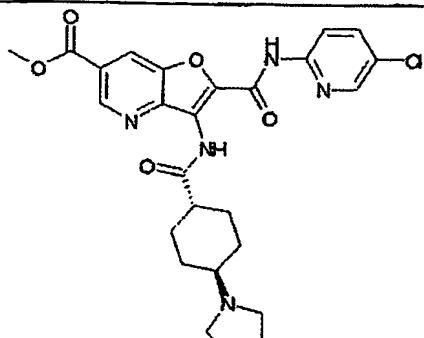
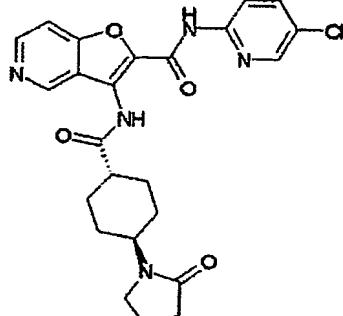
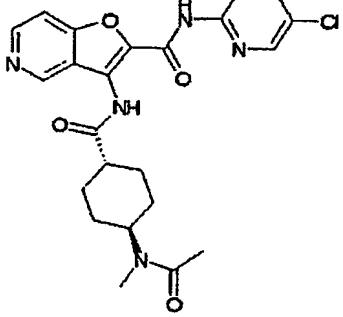
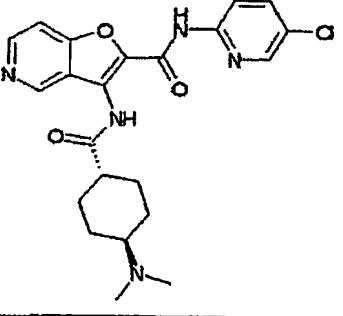
【0192】

【表13】

実施例番号	構造式	恒数等
5 1		APCI-MS M/Z : 502/504 [M+H] +
5 2		APCI-MS M/Z : 518/520 [M+H] +
5 3		APCI-MS M/Z : 556/558 [M+H] +
5 4		APCI-MS M/Z : 540/542 [M+H] +

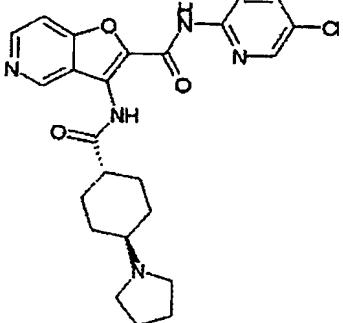
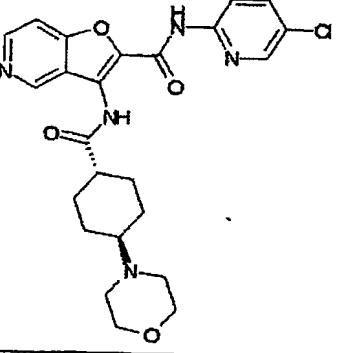
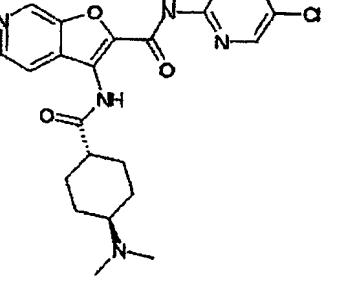
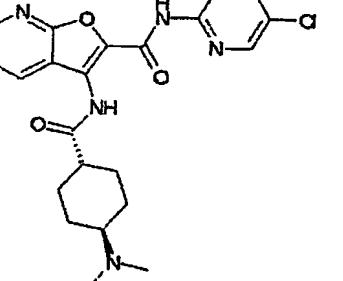
【0193】

【表14】

実施例番号	構造式	恒数等
55		APCI-MS M/Z : 526/528 [M+H] +
56		APCI-MS M/Z : 482/484 [M+H] +
57		APCI-MS M/Z : 470/472 [M+H] +
58		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] +

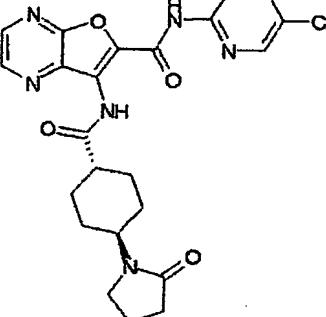
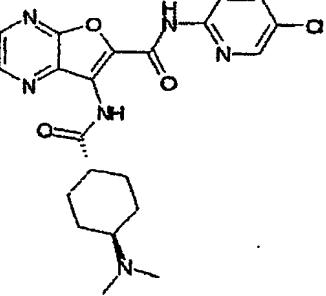
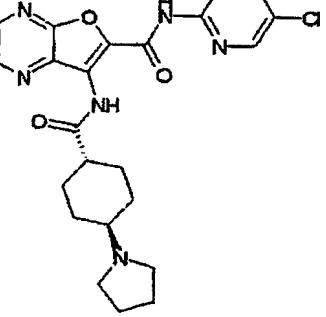
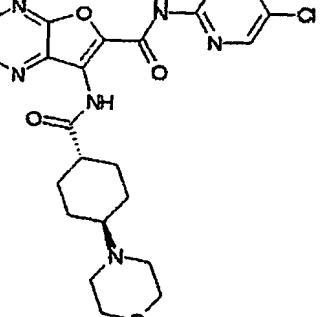
【0194】

【表15】

実施例番号	構造式	恒数等
59		APCI-MS M/Z : 468/470 [M+H] +
60		APCI-MS M/Z : 484/486 [M+H] +
61		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] +
62		APCI-MS M/Z : 442/444 [M+H] +

【0195】

【表16】

実施例番号	構造式	恒数等
63		APCI-MS M/Z : 483/485 [M+H] +
64		APCI-MS M/Z : 443/445 [M+H] +
65		APCI-MS M/Z : 469/471 [M+H] +
66		APCI-MS M/Z : 485/487 [M+H] +

【0196】

【表17】

実施例番号	構造式	恒数等
67		APCI-MS M/Z : 569/571 [M+H] +
68		APCI-MS M/Z : 553/555 [M+H] +
69		APCI-MS M/Z : 541/543 [M+H] +
70		APCI-MS M/Z : 555/557 [M+H] +

【0197】

【表18】

実施例番号	構造式	恒数等
71		APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H] +
72		APCI-MS M/Z : 539/541 [M+H] +
73		APCI-MS M/Z : 555/557 [M+H] +
74		APCI-MS M/Z : 553/555 [M+H] +

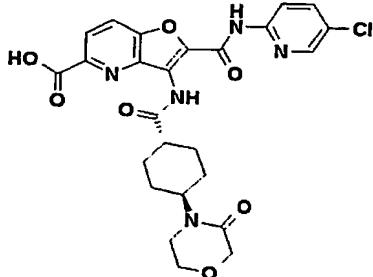
【0198】

【表19】

実施例番号	構造式	恒数等
75		APCI-MS M/Z : 541/543 [M+H] +
76		APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H] +
77		APCI-MS M/Z : 539/541 [M+H] +
78		APCI-MS M/Z : 555/557 [M+H] +

【表19】

実施例79：2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシリル]カルボニル]アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸



実施例39で得られた2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシリ]カルボニル]アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル9.40gをテトラヒドロフラン135mlに懸濁し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液34mlを加えた後、室温に戻し3時間攪拌した。反応液に氷冷下2規定塩酸17mlを注ぎ、反応液を減圧下濃縮した。残渣を水に懸濁後、濾取した。得られた固体を水およびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物7.83gを得た。
ESI-MS M/Z: 540/542 [M-H]⁻。

実施例80～84

対応する原料化合物を実施例79と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0200】

【表20】

実施例番号	構造式	恒数等
80		ESI-MS M/Z : 524/526 [M-H] -
81		ESI-MS M/Z : 510/512 [M-H] -
82		ESI-MS M/Z : 540/542 [M-H] -
83		ESI-MS M/Z : 524/526 [M-H] -

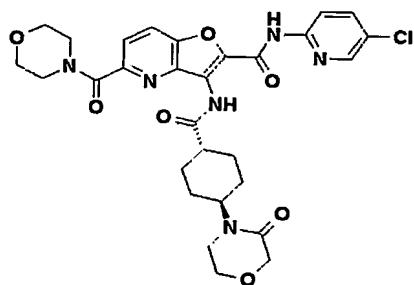
【2201】

【表21】

実施例番号	構造式	恒数等
84		E S I - M S M/Z : 510 / 512 [M-H] -

【0202】

実施例85：N-（5-クロロピリジン-2-イル）-5-（モルホリン-4-イルカルボニル）-3-（{[トランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキシリル]カルボニル}アミノ）フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例79で得られた2-{{[（5-クロロピリジン-2-イル）アミノ]カルボニル}-3-（{[トランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキシリル]カルボニル}アミノ）フロ[3, 2-b]ピリジン-5-カルボン酸100mgをN, N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、モルホリン32μl、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール50mgおよび塩酸1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド71mgを順次加え、室温にて15時間搅拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフランで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物109mgを得た。
A P C I - M S M/Z : 611 / 613 [M+H]⁺。

実施例86～93

対応する原料化合物を実施例85と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0203】

【表22】

実施例番号	構造式	恒数等
86		APCI-MS M/Z : 613/615 [M+H] +
87		APCI-MS M/Z : 595/597 [M+H] +
88		APCI-MS M/Z : 595/597 [M+H] +
89		APCI-MS M/Z : 597/599 [M+H] +

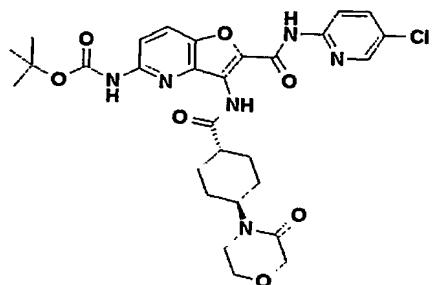
【0204】

【表23】

実施例番号	構造式	恒数等
90		APCI-MS M/Z : 579/581 [M+H] +
91		APCI-MS M/Z : 581/583 [M+H] +
92		APCI-MS M/Z : 595/597 [M+H] +
93		APCI-MS M/Z : 581/583 [M+H] +

【0205】

実施例94：[2-|[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル|-3-|(|トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシリ]カルボニル|アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-5-イル]カルバミン酸t-ブチル



実施例79で得られた2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシリル]カルボニル]アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸6.80gをt-ブタノール300mlに懸濁し、室温にてトリエチルアミン3.48mlとジフェニルリン酸アジド5.39mlを加え、100℃にて15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム/メタノール=100/1に続き、20/1)にて精製し、表題化合物5.64gを得た。

APCI-MS M/Z: 613/615 [M+H]⁺。
実施例95～99

対応する原料化合物を実施例94と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0206】

【表24】

実施例番号	構造式	恒数等
95		APCI-MS M/Z : 597/599 [M+H] +
96		APCI-MS M/Z : 583/585 [M+H] +
97		APCI-MS M/Z : 613/615 [M+H] +
98		APCI-MS M/Z : 597/599 [M+H] +

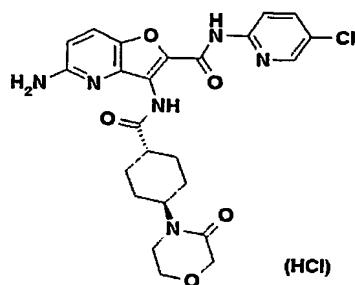
【0207】

【表25】

実施例番号	構造式	恒数等
99		APCI-MS M/Z : 583/585 [M+H] +

【0208】

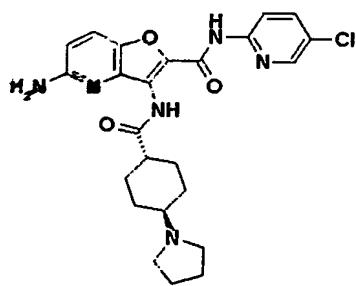
実施例100：5-アミノ-N-（5-クロロピリジン-2-イル）-3-（{[トランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキシル]カルボニル}アミノ）フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド・塩酸塩



実施例94で得られた[2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル]カルバミン酸t-ブチル5.55gをメタノール20mlに懸濁し、氷冷下、4規定塩化水素-ジオキサン溶液50mlを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物4.67gを得た。

APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H] +

実施例101：5-アミノ-N-（5-クロロピリジン-2-イル）-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル}アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例96で得られた(2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}-3-{[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル]カルボニル}アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-5-イル)カルバミン酸t-ブチル280mgをジ

オキサン 3 m l に懸濁し、氷冷下、4 規定塩化水素-ジオキサン溶液 3 m l を加えた。反応液を室温に戻し、メタノール 2 m l を加え、8 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、塩酸塩として表題化合物 266 mg を得た。得られた塩酸塩をクロロホルムに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、析出する固体を濾取し、表題化合物 88 mgを得た。

APCI-MS M/Z : 483 / 485 [M+H]⁺。

実施例 102 ~ 105

対応する原料化合物を実施例 100、あるいは実施例 101 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

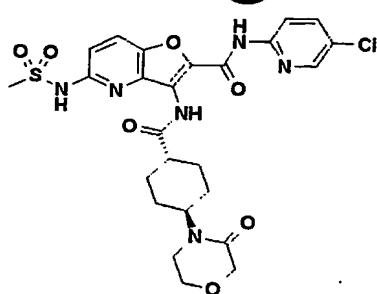
【0209】

【表26】

実施例番号	構造式	恒数等
102		APCI-MS M/Z : 497/499 [M+H] +
103		APCI-MS M/Z : 513/515 [M+H] +
104		APCI-MS M/Z : 497/499 [M+H] +
105		ESI-MS M/Z : 483/485 [M+H] +

【0210】

実施例106：N-（5-クロロピリジン-2-イル）-5-[（メチルスルホニル）アミノ]-3-（{[トランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキシルカルボニル]アミノ}フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド]



実施例101で得られる5-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[
[(トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[
3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド110mgをピリジン3mlに溶解し、氷冷
下、塩化メタンスルホニル4.6μlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥
し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出
溶媒:クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製した後、得
られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物76mgを得た。
APCI-MS M/Z: 591/593 [M+H]⁺。

実施例107-114

対応する原料化合物を実施例106と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0211】

【表27】

実施例番号	構造式	恒数等
107		APCI-MS M/Z : 555/557 [M+H] +
108		APCI-MS M/Z : 575/577 [M+H] +
109		APCI-MS M/Z : 539/541 [M+H] +
110		APCI-MS M/Z : 525/527 [M+H] +

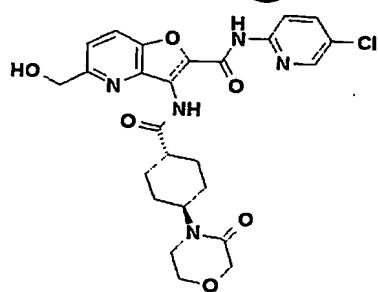
【0212】

【表28】

実施例番号	構造式	恒数等
111		APCI-MS M/Z : 561/563 [M+H] +
112		ESI-MS M/Z : 573/575 [M-H] -
113		APCI-MS M/Z : 561/563 [M+H] +
114		APCI-MS M/Z : 525/527 [M+H] +

【0213】

実施例115：N-（5-クロロピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-3-（1-[トランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキシル]カルボニルアミノ）フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例3-9で得られた2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[[(トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシリ)カルボニル]アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル300mgをテトラヒドロフラン15mlに懸濁し、氷冷下、水素化ホウ素リチウム24mgを加えた後、室温にて20時間攪拌した。反応液に氷冷下10%塩酸を注ぎ、室温にて15分間攪拌した。続いて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応液をアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1)にて精製し、得られる固体をジエチルエーテル-n-ヘキサンに懸濁後、濾取し、表題化合物80mgを得た。
APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H]⁺。

実施例116、117

対応する原料化合物を実施例115と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

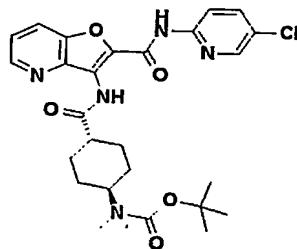
【0214】

【表29】

実施例番号	構造式	恒数等
116		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺
117		APCI-MS M/Z: 512/514 [M+H] ⁺

【0215】

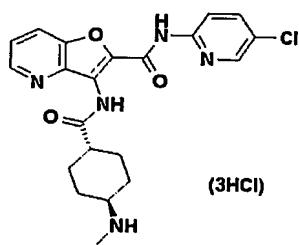
実施例118：(トランス-4-{[(2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチルカルバミン酸t-ブチル



参考例12で得られたトランス-4-[(t-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸1.30gをクロロホルム30mlに溶解し、ピリジン2.80mlを加えた。氷冷下、塩化チオニル0.38mlを滴下後、室温にて5時間攪拌した。得られた反応液に氷冷下、参考例24で得られた3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキアミド1.00gおよびピリジン7.20mlを順次加えた後、反応液を室温に戻し、3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムにて抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)にて精製し、表題化合物1.71gを得た。

APCI-MS M/Z: 528/530 [M+H]⁺。

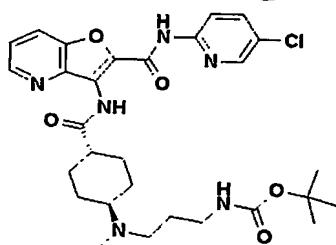
実施例119：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[(トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)カルボニル]アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド・3塩酸塩



実施例118で得られた(トランス-4-{[(2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)メチルカルバミン酸t-ブチル1.55gをジオキサン10mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液20mlを加え、室温にて12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物1.49gを得た。

APCI-MS M/Z: 428/430 [M+H]⁺。

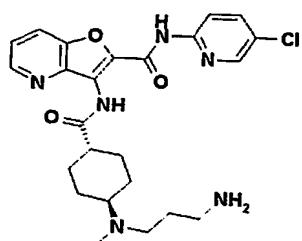
実施例120：{3-[(トランス-4-[(2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル)(メチル)アミノ]プロピル}カルバミン酸t-ブチル



実施例119で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[{[トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル}アミノ]フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド・3塩酸塩300mgをクロロホルム7mlに懸濁した。文献(Synthesis, 1994, 37)記載の方法で3-アミノプロピオニアルデヒドジエチルアセタールから2工程で得られる3-t-ブトキシカルボニルアミノプロパナール208mgおよびトリエチルアミン334μlを氷冷下で加え、数分間攪拌した。続いて、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム190mgを加え、反応液を室温に戻し、2時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=20/1)にて精製し、表題化合物291mgを得た。

APCI-MS M/Z: 585/587 [M+H]⁺。

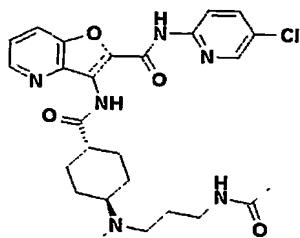
実施例121：3-[{[トランス-4-[3-アミノプロピル](メチル)アミノ]シクロヘキシル]カルボニル}アミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例120で得られた{3-[{トランス-4-[{(2-{[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}フロ[3, 2-b]ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニル}シクロヘキシル](メチル)アミノ]プロピル}カルバミン酸t-ブチル265mgをジオキサン3mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液6mlを加え、室温にて20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁し、析出物を濾取した。得られた固体をクロロホルムに懸濁後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物206mgを得た。

APCI-MS M/Z: 485/487 [M+H]⁺。

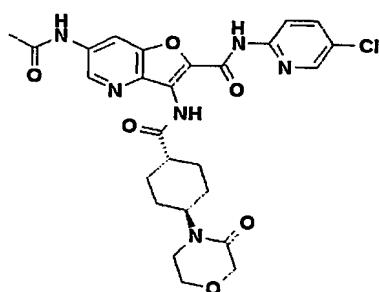
実施例122：3-[{[トランス-4-[{3-(アセチルアミノ)プロピル}(メチル)アミノ]シクロヘキシル]カルボニル}アミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例121で得られた3-[[(トランス-4-[(3-アミノプロピル)(メチル)アミノ]シクロヘキシリカルボニル)アミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド113mgおよびトリエチルアミン65μlをクロロホルム5mlに溶解し、氷冷下、塩化アセチル25μlを加え、室温に戻して1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=10/1)にて精製した。得られた固体をn-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁した後、濾取し、表題化合物90mgを得た。

APCI-MS M/Z: 527/529 [M+H]⁺。

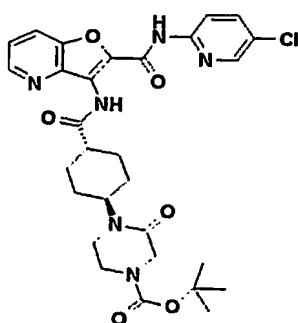
実施例123：6-（アセチル）アミノ-N-（5-クロロピリジン-2-イル）-3-[[トランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキシリカルボニル]アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド



実施例103で得られた6-アミノ-N-（5-クロロピリジン-2-イル）-3-[[トランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキシリカルボニル]アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド56mgを実施例122と同様の方法で処理することにより、表題化合物39mgを得た。

APCI-MS M/Z: 555/557 [M+H]⁺。

実施例124：4-（トランス-4-[[（2-[[（5-クロロピリジン-2-イル）アミノ]カルボニル]フロ[3,2-b]ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル]シクロヘキシリ）-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル



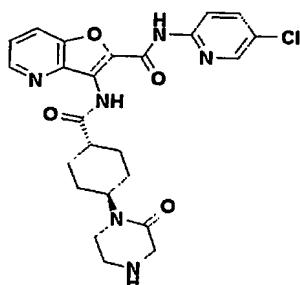
参考例71で得られたトランス-4-[4-（t-ブトキシカルボニル）-2-オキソ

出証特2004-3009055

ピペラジン-1-イル] シクロヘキサンカルボン酸 370 mg および参考例 24 で得られた 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキアミド 327 mg を実施例 118 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 151 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 597/599 [M+H]⁺。

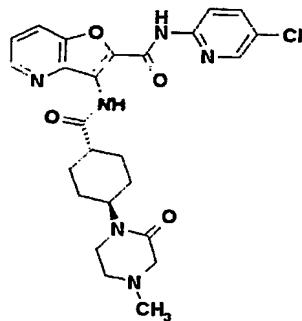
実施例 125 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(1-[トランス-4-(2-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 124 で得られた 4-(トランス-4-[(2-[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル)フロ [3, 2-b] ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル)シクロヘキシル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチル 220 mg を実施例 121 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 165 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 497/499 [M+H]⁺。

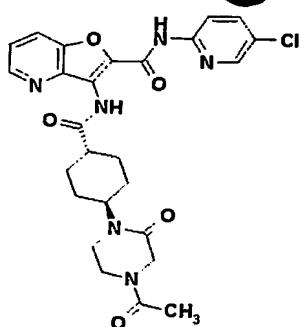
実施例 126 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(1-[トランス-4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例 125 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-(1-[トランス-4-(2-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド 60 mg および 35% ホルムアルデヒド水溶液 19 μl を実施例 120 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 46 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 511/513 [M+H]⁺。

実施例 127 : 3-(1-[トランス-4-(4-アセチル-2-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



実施例125で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-3-[{[トランス-4-(2-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシリ]カルボニル}アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド50mgおよび塩化アセチル9μlを実施例122と同様の方法で処理することにより、表題化合物41mgを得た。
APCI-MS M/Z: 539/541 [M+H]⁺。

実施例128～138

対応するアミノ化合物とカルボン酸化合物を実施例2と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

【0216】

【表30】

実施例番号	構造式	恒数等
128		APCI-MS M/Z : 576/578 [M+H] +
129		APCI-MS M/Z : 560/562 [M+H] +
130		APCI-MS M/Z : 520/522 [M+H] +
131		APCI-MS M/Z : 546/548 [M+H] +

【0217】

【表31】

実施例番号	構造式	恒数等
132		APCI-MS M/Z : 562/564 [M+H] +
133		APCI-MS M/Z : 497/499 [M+H] +
134		APCI-MS M/Z : 481/483 [M+H] +
135		APCI-MS M/Z : 441/443 [M+H] +

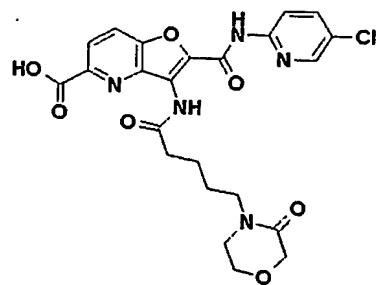
【0218】

【表32】

実施例番号	構造式	恒数等
136		APCI-MS M/Z : 467/469 [M+H] +
137		APCI-MS M/Z : 483/485 [M+H] +
138		APCI-MS M/Z : 530/532 [M+H] +

【0219】

実施例139：2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[[5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ペントノイル]アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸

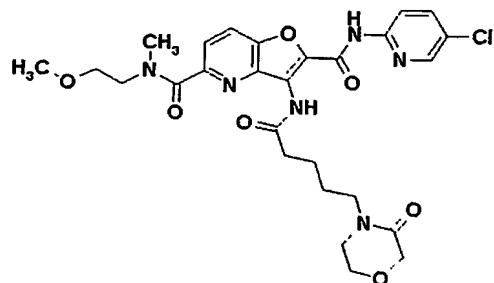


実施例138で得られた2-[[(5-クロロピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル]-3-[[5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ペントノイル]アミノ]フロ[3,2-b]ピリジン-5-カルボン酸メチル 115mg を実施例79と同様の方法で処理することにより、表題化合物 94mgを得た。

ESI-MS M/Z : 514/516 [M-H] - 。

実施例140：N²- (5-クロロピリジン-2-イル) - N⁵- (メトキシエチル) -

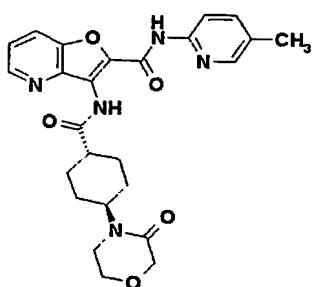
N⁵-メチル-3-[5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ペンタノイル]アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2,5-ジカルボキサミド



実施例 139 で得られた 2- { [(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル } -3- { [5-(3-オキソモルホリン-4-イル) ペンタノイル] アミノ } フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸 8.2 mg および N-(2-メトキシエチル) メチルアミン 2.8 mg を実施例 85 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 7.0 mgを得た。

APCI-MS M/Z: 587/589 [M+H]⁺.

実施例 141 : N- (5-メチルピリジン-2-イル) -3- ({ [トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル) シクロヘキシル]カルボニル} アミノ) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキサミド



2-アミノ-5-メチルピリジン 81 mg をクロロホルム 5 ml に溶解し、氷冷下、0.98 M トリメチルアルミニウム-ヘキサン溶液 763 μ l を加えた後、反応液を氷冷下 1 分間、さらに室温にて 0.5 時間攪拌した。得られた反応液に、参考例 79 で得られた 3-(1-[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル)アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル 150 mg を加えた後、室温で 2 時間、さらに 50 °C 加温下で 5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 10% 塩酸 3 ml を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。続いて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、反応液を中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール = 10/1)にて精製した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 110 mg を得た。APCI-MS M/Z: 478 [M+H]⁺。

実施例 142～145

対応するエステルとアミノ化合物を実施例 141 と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

【0220】

【表33】

実施例番号	構造式	恒数等
142		APCI-MS M/Z : 493 [M+H] +
143		APCI-MS M/Z : 477 [M+H] +

【0221】

実施例146～149

対応するエステルとアミノ化合物を実施例1あるいは実施例2と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

【0222】

【表34】

実施例番号	構造式	恒数等
146		APCI-MS M/Z : 470/472 [M+H] +
147		APCI-MS M/Z : 496/498 [M+H] +
148		APCI-MS M/Z : 528/530 [M+H] +
149		APCI-MS M/Z : 554/556 [M+H] +

【0223】

実施例150、151

対応するエステルを実施例79と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

【0224】

【表35】

実施例番号	構造式	恒数等
150		E S I - M S M/Z : 512/514 [M+H] +
151		E S I - M S M/Z : 538/540 [M+H] +

【0225】

実施例152、153

対応するエステルとアミノ化合物を実施例85と同様の方法で処理することにより、下記の化合物を得た。

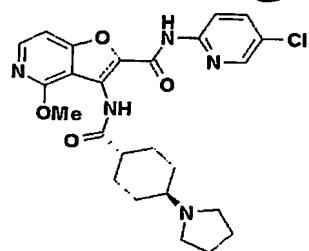
【0226】

【表36】

実施例番号	構造式	恒数等
152		A P C I - M S M/Z : 585/587 [M+H] +
153		A P C I - M S M/Z : 611/613 [M+H] +

【0227】

実施例154：N-[(5-クロロピリジン-2-イル)-4-メトキシ-3-[(トランクス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルボニル]アミノ]フロ[3,2-c]ピリジン-2-カルボキサミド



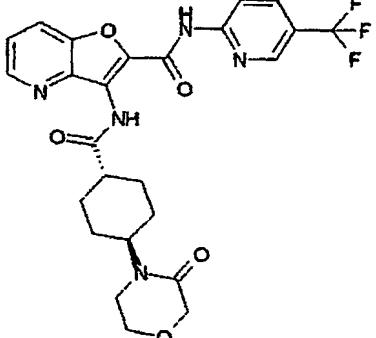
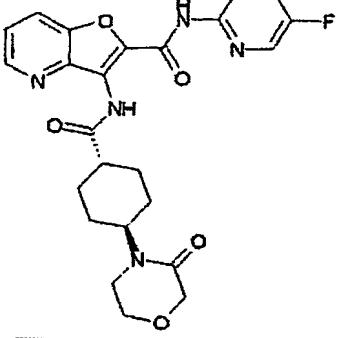
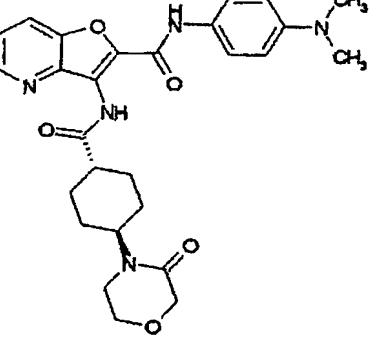
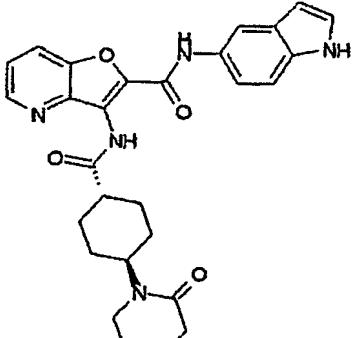
参考例88で得た3-アミノ-N-（5-クロロピリジン-2-イル）-4-メトキシフロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド82mgと参考例10で得たトランス例2と同様の方法で処理することにより、表題化合物39mgを得た。
APCI-MS M/Z: 498/500 [M+H]⁺。

実施例155～181

上記実施例と同様にして、以下の化合物を得ることができる。

【0228】

【表37】

実施例番号	構造式	恒数等
155		
156		
157		
158		

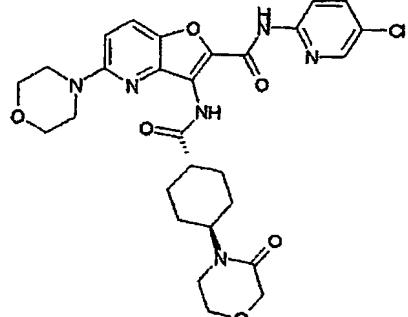
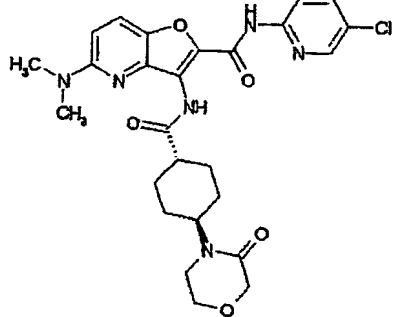
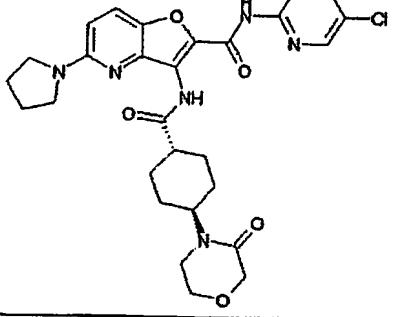
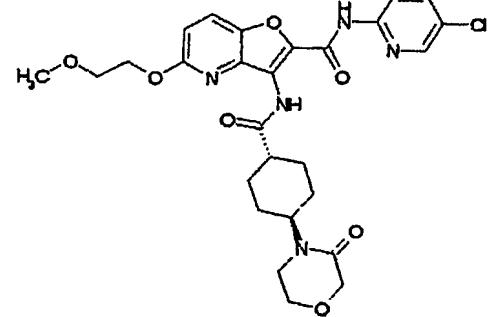
【0229】

【表38】

実施例番号	構造式	恒数等
159		
160		
161		
162		

【0230】

【表39】

実施例番号	構造式	恒数等
163		
164		
165		
166		

【0231】

【表40】

実施例番号	構造式	恒数等
167		
168		
169		
170		

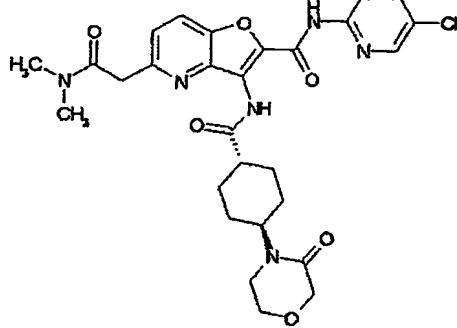
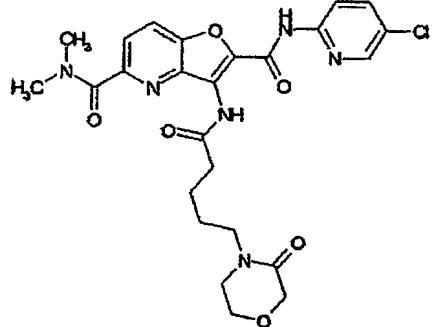
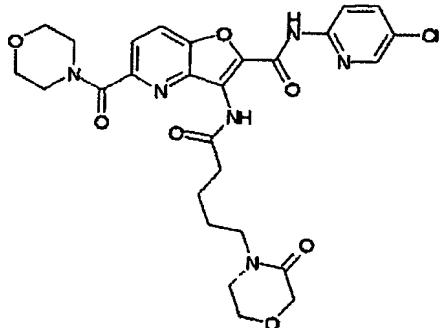
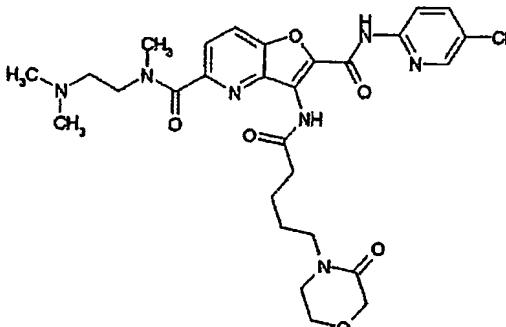
【0232】

【表41】

実施例番号	構造式	恒数等
171		
172		
173		

【0233】

【表42】

実施例番号	構造式	恒数等
174		
175		
176		
177		

【0234】

【表43】

実施例番号	構造式	恒数等
178		
179		
180		
181		

【0235】

実施例182～228

上記実施例と同様にして、以下の化合物を得ることができる。

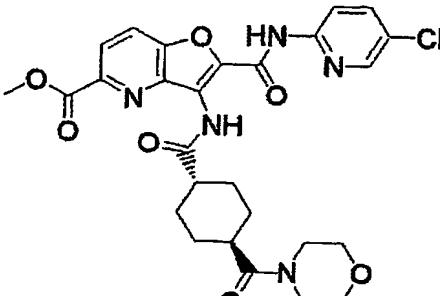
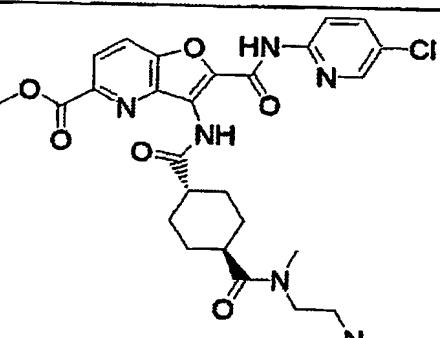
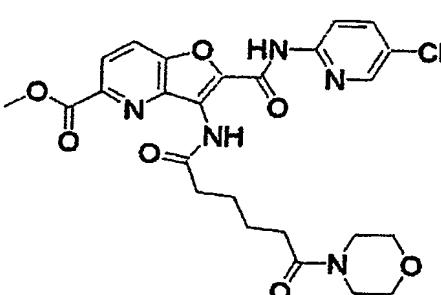
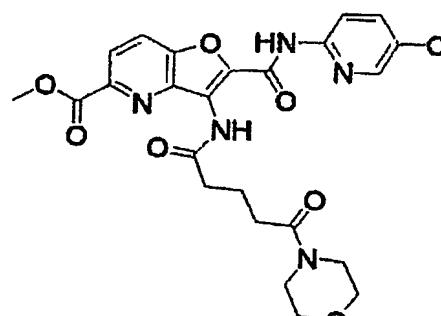
【0236】

【表44】

実施例番号	構造式	恒数等
182		
183		
184		
185		

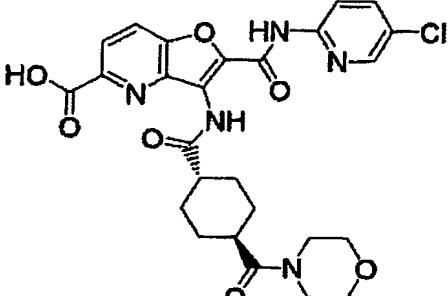
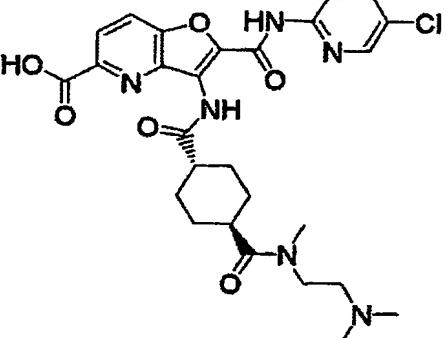
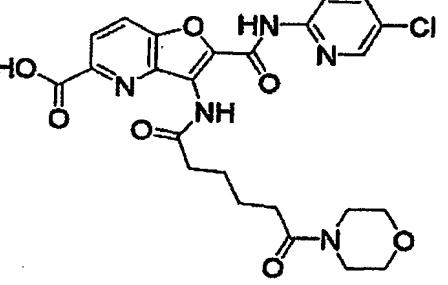
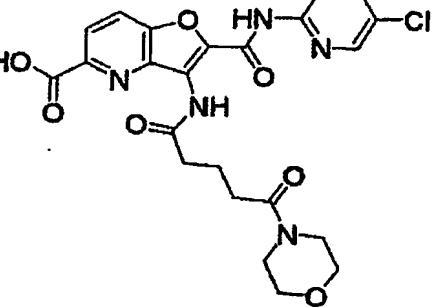
【0237】

【表45】

実施例番号	構造式	恒数等
186		
187		
188		
189		

【表38】

【表46】

実施例番号	構造式	恒数等
190		
191		
192		
193		

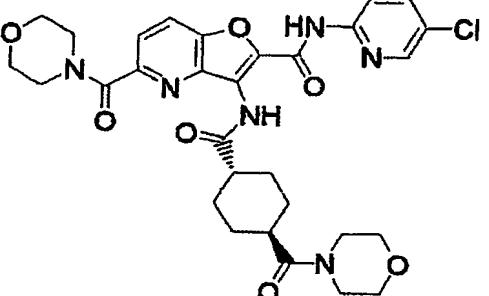
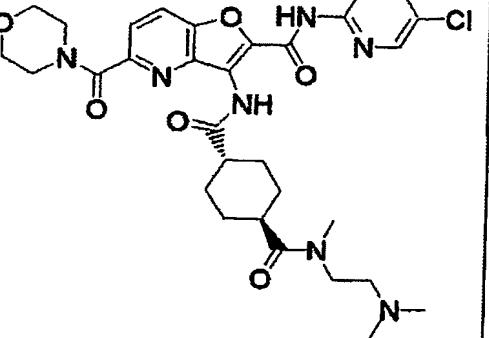
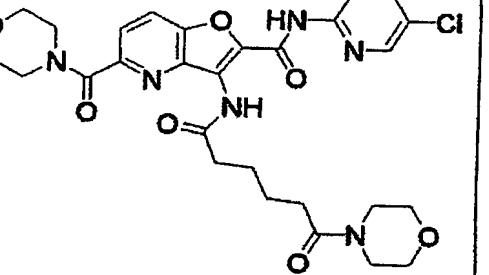
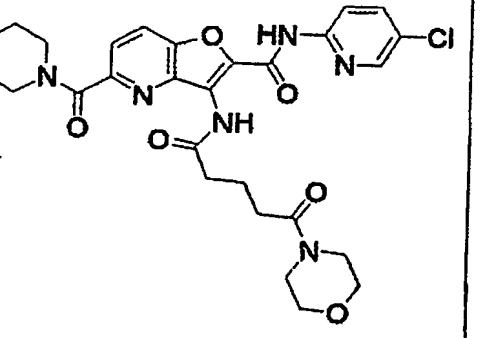
【0239】

【表47】

実施例番号	構造式	恒数等
194		
195		
196		
197		

【0240】

【表48】

実施例番号	構造式	恒数等
198		
199		
200		
201		

【0241】

【表49】

実施例番号	構造式	恒数等
202		
203		
204		

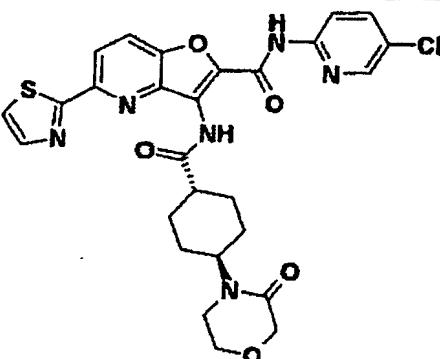
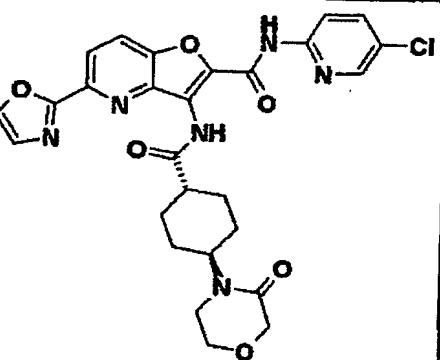
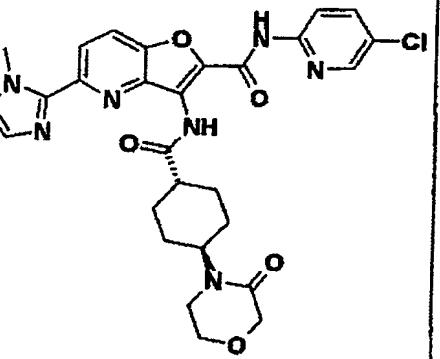
【0242】

【表50】

実施例番号	構造式	恒数等
205		
206		
207		

【0243】

【表51】

実施例番号	構造式	恒数等
208		
209		
210		

【0244】

【表52】

実施例番号	構造式	恒数等
211		
212		
213		

【0245】

【表53】

実施例番号	構造式	恒数等
214		
215		
216		

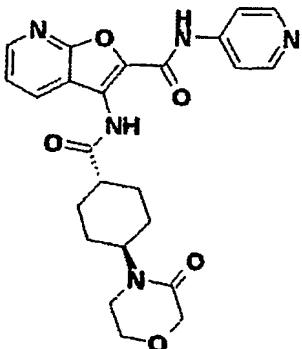
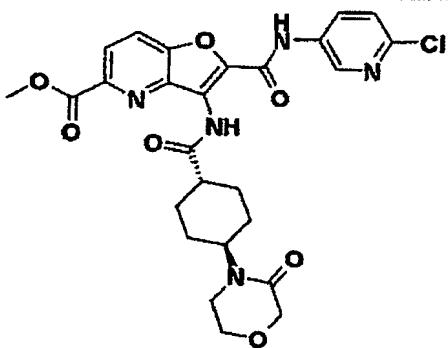
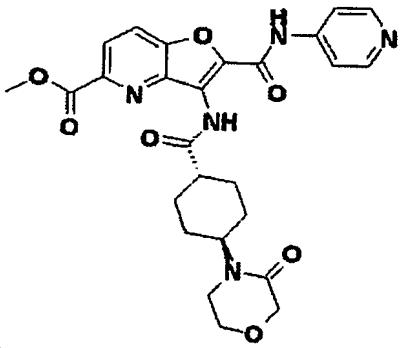
【0246】

【表54】

実施例番号	構造式	恒数等
217		
218		
219		

【0247】

【表55】

実施例番号	構造式	恒数等
220		
221		
222		

【0248】

【表56】

実施例番号	構造式	恒数等
223		
224		
225		

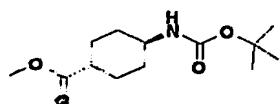
【0249】

【表57】

実施例番号	構造式	恒数等
226		
227		
228		

【0250】

参考例1：トランス-4-[(t-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル



(1) -30℃冷却下、メタノール1500mlに塩化チオニル254mlを約1時間かけて滴下した。終了後、室温にて0.5時間攪拌した後、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸500.0gを加え室温にて17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル545.0gを得た。

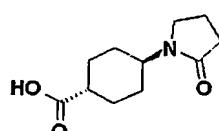
APCI-MS M/Z : 201 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られたトランスーシクロヘキサン-1, 4-ジカルボン酸ジメチル150.0gをテトラヒドロフラン1500mlに溶解し、氷冷下、28%ナトリウムメトキシドーメタノール溶液149gと水13.2gの混合溶液を滴下した。反応液を室温に戻し3.5時間攪拌した後、n-ヘキサン1500mlを注ぎ、析出物を濾取した。得られた固体を氷冷下、濃塩酸50ml、水450ml、およびクロロホルム1000mlの混合溶液に加え、室温にて20分間攪拌後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸106.0gを得た。
ESI-MS M/Z: 185 [M-H]⁻。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸100.0gをt-ブタノール1000mlに溶解し、ジフェニルリン酸アジド155gおよびトリエチルアミン78.6mlを加えた後、約60℃で1時間加熱し、さらに17時間加熱環流した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール250mlに溶解し水750mlを加えた後、氷冷下攪拌した。0.5時間後、析出物を濾取し、水-メタノール(3:1)1000mlおよびn-ヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物117.0gを得た。

APCI-MS M/Z: 275 [M+H]⁺。

参考例2：トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例1で得られたトランス-4-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル234.0gをジオキサン500mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン500mlを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩121.9gを得た。

APCI-MS M/Z: 158 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩45.31gをジクロロメタン1000mlに懸濁し、氷冷下、4-クロロブチリルクロリド31.5mlを加え、続いて、トリエチルアミン81.5mlのジクロロメタン80ml溶液を滴下した。反応液を室温に戻し3時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルおよび5%塩酸を注ぎ、有機層を分取後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、トランス-4-[(4-クロロブタノイル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル38.81gを得た。

APCI-MS M/Z: 262/264 [M+H]⁺。

(3) 60%油性水素化ナトリウム9.60gをN,N-ジメチルアセトアミド500mlに懸濁し、氷冷下、上記(2)で得られたトランス-4-[(4-クロロブタノイル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル52.32gを少しづつ加えた。反応液を室温に戻し24時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)にて精製した後、残渣をn-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁し

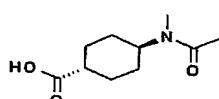
た。結晶を濾取後、乾燥し、トランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル39.20gを得た。

APCI-MS M/Z: 226 [M+H]⁺

(4) 上記(3)で得られたトランス-4-(2-オキソピロリジン-1-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル39.15gをメタノール400mlに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液60mlを加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、10%塩酸を注ぎ反応液をpH1~2とし、食塩で飽和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物35.94gを得た。

ESI-MS M/Z: 210 [M-H]⁻

参考例3：トランス-4-[アセチル(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例1で得られたトランス-4-[*t*-ブトキシカルボニル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル30.00gをN,N-ジメチルホルムアミド150mlに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム5.60gを加えた。同冷却下、0.5時間攪拌した後、ヨウ化メチル14.5mlおよびメタノール0.15mlを順次加え、反応液を室温に戻し4時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：*n*-ヘキサン/酢酸エチル=10/1に続き、7/1)にて精製し、トランス-4-[*t*-ブトキシカルボニル](メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル26.33gを得た。

APCI-MS M/Z: 272 [M+H]⁺

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-[*t*-ブトキシカルボニル](メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル26.32gをジオキサン100mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン溶液100mlを加えた。反応液を室温にて4時間攪拌した後、ジイソプロピルエーテル500mlを注いだ。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、トランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩19.01gを得た。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]⁺

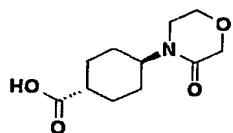
(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(メチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩18.93gをジクロロメタン400mlに懸濁し、氷冷下、塩化アセチル8.42mlを加え、続いて、トリエチルアミン38.1mlのジクロロメタン40ml溶液を滴下した。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、反応液に5%塩酸を注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をN*H*-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-[アセチル(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル19.05gを得た。

APCI-MS M/Z: 214 [M+H]⁺

(4) 上記(3)で得られたトランス-4-[アセチル(メチル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル19.00gをメタノール200mlに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液60mlを加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、10%塩酸を注ぎ反応液をpH1~2とし、食塩で飽和後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物16.31gを得た。

E S I - M S M/Z : 198 [M-H]⁻。

参考例4：トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 60%油性水素化ナトリウム6.80gをN,N-ジメチルアセトアミド80mlに懸濁し、氷冷下、2-(ベンジルオキシ)エタノール12.9gのN,N-ジメチルアセトアミド50ml溶液を10分間かけて滴下した。室温で15分間攪拌した後、反応液を氷冷し、クロロ酢酸8.13gを少しづつ加え、室温で11時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去して[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]酢酸18.24gを得た。

E S I - M S M/Z : 209 [M-H]⁻。

(2) 上記(1)で得られた[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]酢酸6.51g、参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩5.27g、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール5.06gをN,N-ジメチルホルムアミド100mlに溶解し、氷冷下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド7.10gとトリエチルアミン4.50mlを順次加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1に続き、酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-(2-(2-ベンジルオキシ)エトキシ)アセチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル8.24gを得た。

A P C I - M S M/Z : 350 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(2-(2-ベンジルオキシ)エトキシ)アセチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル5.09gを酢酸150mlに溶解し、5%パラジウム-炭素1.01gを加え、常圧水素雰囲気下に室温で2.4時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、トランス-4-[(2-ヒドロキシエトキシ)アセチル]アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル3.32gを得た。

A P C I - M S M/Z : 260 [M+H]⁺。

(4) 上記(3)で得られたトランス-4-[(2-ヒドロキシエトキシ)アセチル]アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル1.37gをクロロホルム15mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン890μlを加えた。続いて、同温にて塩化メタンスルホニル450μlを滴下した。反応液を氷冷下3時間攪拌した後、水で希釈しクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、トランス-4-[(2-[(メチルスルホニル)オキシ]エトキシ)アセチル]アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル1.83gを得た。

A P C I - M S M/Z : 338 [M+H]⁺。

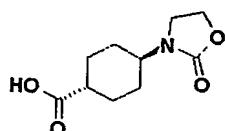
(5) 上記(4)で得られたトランス-4-[(2-[(メチルスルホニル)オキシ]エトキシ)アセチル]アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル1.08gをN,N-ジメチルアセトアミド15mlに溶解し、氷冷下60%油性水素化ナトリウム135mgを加え、室温にて16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に、水と過剰の食塩を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留

去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1に続き、酢酸エチル）にて精製し、トランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル715mgを得た。
APCI-MS M/Z: 242 [M+H]⁺。

(6) 上記(5)で得られたトランス-4-（3-オキソモルホリン-4-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル500mgを参考例2(4)と同様の方法で処理することにより、表題化合物322mgを得た。

ESI-MS M/Z: 226 [M-H]⁻。

参考例5：トランス-4-（2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩5.00gをクロロホルム60mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン11mlを加え、続いてクロロギ酸2-クロロエチル3.3mlのクロロホルム10ml溶液を滴下した。室温にて2.5時間攪拌後、反応液に5%塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をクロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥して、トランス-4-{|[(2-クロロエトキシ)カルボニル]アミノ|シクロヘキサンカルボン酸メチル5.11gを得た。

APCI-MS M/Z: 264/266 [M+H]⁺。

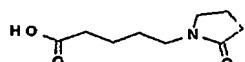
(2) 上記(1)で得られたトランス-4-{|[(2-クロロエトキシ)カルボニル]アミノ|シクロヘキサンカルボン酸メチル3.70gをN,N-ジメチルアセトアミド50mlに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム630mgを加え、室温で16.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝1／1に続き、酢酸エチル）にて精製し、トランス-4-（2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル1.83gを得た。

APCI-MS M/Z: 228 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-（2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-3-イル）シクロヘキサンカルボン酸メチル1.84gを参考例2(4)と同様の方法で処理することにより、表題化合物1.75gを得た。

ESI-MS M/Z: 212 [M-H]⁻。

参考例6：5-（2-オキソピロリジン-1-イル）ペンタン酸



(1) 5-アミノ吉草酸7.35gをメタノール50mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル4.9mlを滴下後、反応液を室温に戻し17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩9.93gを得た。

APCI-MS M/Z: 132 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られた5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩1.68gをクロロホルム20mlに懸濁し、氷冷下、トリエチルアミン2.54gを加えた後、4-クロロブチリクロリド1.55gを滴下した。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およ

び飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、5-[（4-クロロブタノイル）アミノ]ペンタン酸メチル2.34gを得た。

APCI-MS M/Z: 236/238 [M+H]⁺。

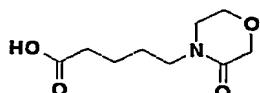
(3) 上記(2)で得られた5-[（4-クロロブタノイル）アミノ]ペンタン酸メチル2.33gをN,N-ジメチルアセトアミド20mlに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム0.47gを少しづつ加えた。反応液を室温に戻し20時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム／酢酸エチル=20/1）にて精製し、5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ペンタン酸メチル2.15gを得た。

APCI-MS M/Z: 200 [M+H]⁺。

(4) 上記(3)で得られた5-(2-オキソピロリジン-1-イル)ペンタン酸メチル1.00gをメタノール20mlに溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液2.5mlを加えた後、反応液を室温に戻し18時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、2規定塩酸5.0mlを加えた後、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物0.90gを得た。

ESI-MS M/Z: 184 [M-H]⁻。

参考例7：5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ペンタン酸



(1) 参考例6(1)で得られた5-アミノ吉草酸メチル・塩酸塩3.35g、参考例4(1)で得られた[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]酢酸4.63g、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール3.78gをN,N-ジメチルホルムアミド80mlに溶解し、氷冷下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド5.37gおよびトリエチルアミン3.35mlを順次加え、室温で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を氷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1に続き、酢酸エチル）にて精製し、5-(1-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル5.56gを得た。

APCI-MS M/Z: 324 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られた5-(1-[2-(ベンジルオキシ)エトキシ]アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル5.54gをテトラヒドロフラン60mlに溶解し、20%水酸化パラジウム-炭素0.5gを加え、常圧水素雰囲気下に室温で4時間攪拌した。触媒を濾別した後、濾液を減圧下濃縮し、5-(1-(2-ヒドロキシエトキシ)アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル3.76gを得た。

APCI-MS M/Z: 234 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られた5-(1-(2-ヒドロキシエトキシ)アセチル)アミノ)ペンタン酸メチル1.17gをクロロホルム15mlに溶解し、氷冷下トリエチルアミン0.84mlを加えた。続いて、同温にて塩化メチルスルホニル0.43mlを滴下した。反応液を室温に戻し1時間攪拌した後、氷水を注ぎクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して、5-[((2-[(メチルスルホニル)オキシ]エトキシ)アセチル)アミノ]ペンタン酸メチル1.51gを得た。

APCI-MS M/Z: 312 [M+H]⁺。

(4) 上記(3)で得られた5-[((2-[(メチルスルホニル)オキシ]エトキシ)アセチル)アミノ]ペンタン酸メチル1.48gをN,N-ジメチルアセトアミド22mlに溶解し、氷冷下60%油性水素化ナトリウム0.20gを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液に氷水を注いだ後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄

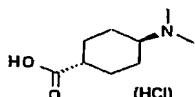
後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=1/1に続き、酢酸エチル）にて精製し、5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ペンタン酸メチル0.93gを得た。

APCI-MS M/Z: 216 [M+H]⁺。

(5) 上記(4)で得られた5-(3-オキソモルホリン-4-イル)ペンタン酸メチル500mgをメタノール10mlに溶解し、水酸化ナトリウム(0.40g)水溶液2mlを加えた後、反応液を室温に戻し17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、2規定塩酸で中和した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をクロロホルムで抽出後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物0.35gを得た。

ESI-MS M/Z: 200 [M-H]⁻。

参考例8：トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



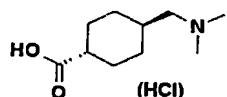
(1) 参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩93.0gをメタノール1000mlに溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液95.4ml、酢酸ナトリウム39.4gおよび10%パラジウム-炭素10gを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて3.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られた残渣に20%炭酸カリウム水溶液500mlを注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサン／酢酸エチル=2/1にて精製し、トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル87.3gを得た。

APCI-MS M/Z: 186 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル27.6gをジオキサン300mlおよび水100mlに溶解し、6規定塩酸50ml加え、4時間加熱還流した。6規定塩酸50mlを追加しさらに1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物27.5gを得た。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]⁺。

参考例9：トランス-4-[(ジメチルアミノ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



(1) トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸6.29gをメタノール32mlに懸濁し、氷冷下、塩化チオニル6mlを滴下した。反応液を室温に戻し一晩攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固し、トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩8.69gを得た。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩8.69gをジクロロメタン400mlに懸濁し、トリエチルアミン11.2mlを加え、室温にて数分攪拌後、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液15.9mlおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム25.43gを加えた。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去

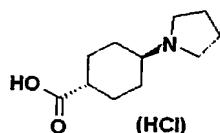
し、トランス-4-[（ジメチルアミノ）メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル7. 42 gを得た。

APCI-MS M/Z: 200 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-[（ジメチルアミノ）メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル7. 41 gをジオキサン140 mlに溶解し、2規定塩酸70 mlを加え、3時間加熱環流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、表題化合物8. 45 gを得た。

APCI-MS M/Z: 186 [M+H]⁺。

参考例10：トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



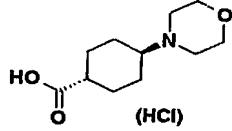
(1) 参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩10 g、1, 4-ジヨードブタン19. 2 g、炭酸ナトリウム16. 4 gをテトラヒドロフラン300 ml-N, N-ジメチルアセトアミド60 mlに懸濁し、70℃で20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/5）にて精製し、トランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル10. 9 gを得た。

APCI-MS M/Z: 212 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル10. 9 gのジオキサン150 ml溶液に、2規定塩酸80 mlを加え、メタノールを留去しながら110℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物11. 1 gを得た。

APCI-MS M/Z: 198 [M+H]⁺。

参考例11：トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩



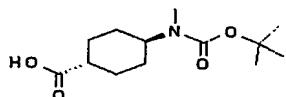
(1) 参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩47. 5 g、ビス(2-クロロエチル)エーテル34. 5 ml、炭酸ナトリウム77. 9 g、およびヨウ化ナトリウム88 gをテトラヒドロフラン1400 ml-N, N-ジメチルアセトアミド280 mlに懸濁し、18時間還流した。ビス(2-クロロエチル)エーテル23 ml、ヨウ化ナトリウム22 gを反応液に加え、更に6時間還流した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/30に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/5、更に1/3）にて精製し、トランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル53. 9 gを得た。

APCI-MS M/Z: 228 [M+H]⁺。

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-モルホリン-4-イルシクロヘキサンカルボン酸メチル53. 8 gのジオキサン750 ml溶液に、2規定塩酸400 mlを加え、メタノールを留去しながら110℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物54. 8 gを得た。

APCI-MS M/Z: 214 [M+H]⁺。

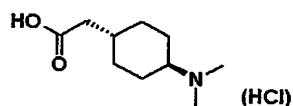
参考例12：トランス-4-[（t-ブロキシカルボニル）（メチル）アミノ]シクロヘキサンカルボン酸



参考例3（1）で得られたトランス-4-[（t-ブロキシカルボニル）（メチル）アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル4.4.78gをメタノール300mlに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液100mlを加え、室温にて6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に氷冷下、氷水、酢酸エチルおよび10%塩酸を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、n-ヘキサンを注ぎ、結晶を濾取した。n-ヘキサンジイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、表題化合物3.9.20gを得た。

ESI-MS M/Z : 256 [M-H]⁻。

参考例13：[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸・塩酸塩



(1) 水酸化カリウム12.8gを水30mlに溶解した後、ジエチルエーテル45mlを加えた。得られた混合液に氷冷下、N-ニトロソ-N-メチルウレア5.07gを加え、同冷却下、10分間攪拌後、有機層を分離し、水酸化カリウムで乾燥することにより、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を得た。

【0251】

アルゴン雰囲気下、参考例12で得られたトランス-4-[（t-ブロキシカルボニル）アミノ]シクロヘキサンカルボン酸3.0gをジエチルエーテル40mlに懸濁し、-10℃でトリエチルアミン1.89mlを加え、続いて、クロロギ酸イソブチル1.75mlを滴下した。反応液を-10℃で30分間攪拌した後、ジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を-10℃で滴下し、その後、反応液を室温に戻し15時間攪拌した。氷冷下、10%クエン酸水溶液を注ぎ、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/3に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて精製し、[トランス-4-(2-ジアゾアセチル)シクロヘキシル]カルバミン酸t-ブチル1.86gを得た。

APCI-MS M/Z : 285 [M+NH₄]⁺。

(2) アルゴン雰囲気下で遮光した反応容器に上記(1)で得られた[トランス-4-(2-ジアゾアセチル)シクロヘキシル]カルバミン酸t-ブチル1.62gをメタノール30mlに溶解し、-25℃に冷却した。安息香酸銀153mgのトリエチルアミン2.4ml溶液を加えた後、反応液を室温に戻し3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、{トランス-[4-(N-t-ブロキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}酢酸メチル1.25gを得た。

APCI-MS M/Z : 289 [M+NH₄]⁺。

(3) 上記(2)で得られた{トランス-[4-(N-t-ブロキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}酢酸メチル1.23gの1,4-ジオキサン8ml溶液に、4規定塩化水素-ジオキサン溶液8mlを加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、(トランス-4-アミノシクロヘキシル)酢酸メチル・塩酸塩898mgを得た。

APCI-MS M/Z : 172 [M+H]⁺。

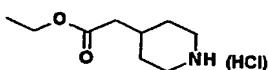
(4) 上記(3)で得られた(トランス-4-アミノシクロヘキシル)酢酸メチル・塩酸塩895mgのジクロロメタン30ml懸濁液に、氷冷下トリエチルアミン1.2mlを加え攪拌した。そこに氷冷下35%ホルムアルデヒド水溶液1.71mlを加え、続いてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム2.74gを加えた。反応液を室温に戻し6時間攪拌後、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸メチル771mgを得た。

APCI-MS M/Z: 200 [M+H]⁺

(5) 上記(4)で得られた[トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]酢酸メチル760mgのジオキサン25ml溶液に、1規定塩酸15mlを加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁した。析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物795mgを得た。

APCI-MS M/Z: 186 [M+H]⁺

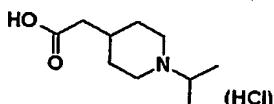
参考例14：ピペリジン-4-イル酢酸エチル・塩酸塩



(ピペリジン-4-イル)酢酸エチル50.00gを酢酸500mlに溶解し、酸化白金3.44gを加え、55psi水素雰囲気下、室温にて20時間振盪した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をジオキサン200mlに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン400mlを加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取した。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物61.80gを得た。

APCI-MS M/Z: 172 [M+H]⁺

参考例15：(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸・塩酸塩



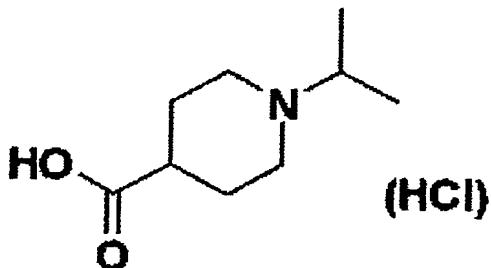
(1) 参考例14で得られたピペリジン-4-イル酢酸エチル・塩酸塩11.12gをエタノール150mlに溶解し、2-ヨードプロパン6.4mlおよび炭酸カリウム22.2gを加え、一晩加熱環流した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1)にて精製し、(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸エチル9.87gを得た。

APCI-MS M/Z: 214 [M+H]⁺

(2) 上記(1)で得られた(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸エチル9.77gに水33mlおよび濃塩酸66mlを加え、24時間加熱環流した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をトルエンにて共沸操作を行った。得られた残渣を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物9.76gを得た。

APCI-MS M/Z: 186 [M+H]⁺

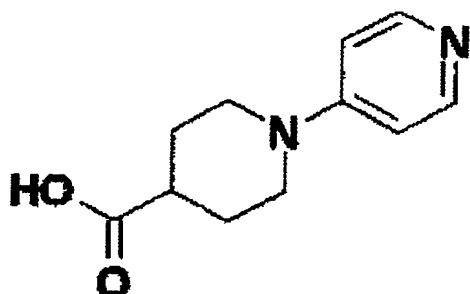
参考例16：1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸・塩酸塩



ピペリジン-4-カルボン酸エチルを参考例15と同様な方法で処理することにより、表題化合物を得た。

APCI-MS $M/Z : 172 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

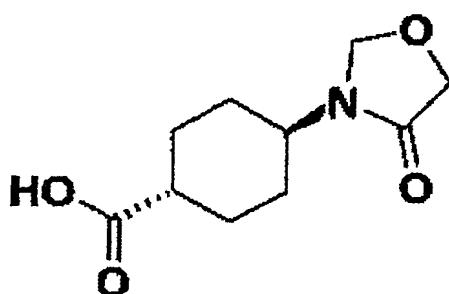
参考例17：1-ピリジン-4-イルピペリジン-4-カルボン酸



4-クロロピリジン・塩酸塩 9.55 g およびトリエチルアミン 26.0 ml をエタノール 10 ml および水 30 ml に溶解し、イソニコチン酸エチル 10.00 g を加えた後、反応液を封管条件下 150°C にて 96 時間加熱した。放冷後、反応液にエタノールを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに懸濁後、析出物を濾取した。水-N, N-ジメチルホルムアミドから再結晶し、表題化合物 10.34 g を得た。

APCI-MS $M/Z : 207 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参考例18：トランス-4-(4-オキソ-1,3-オキサンカルボン酸メチル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 500 mg、トリエチルアミン 540 μ l、グリコール酸 295 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、氷冷下、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 742 mg と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 523 mg を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下除去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムからメタノール/クロロホルム = 1/20）にて精製し、トランス-4-(グリコロイルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル 602 mg を得た。

APCI-MS $M/Z : 216 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

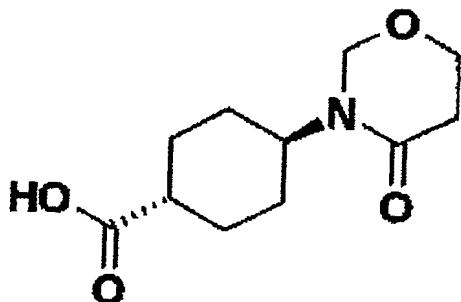
(2) 上記(1)で得られたトランス-4-(グリコロイルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル280mg、パラホルムアルデヒド280mg、パラトルエンスルホン酸一水和物45mgをトルエン5mlに加え、100℃で4時間攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル/ヘキサン=1/1から酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-(4-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル190mgを得た。

APCI-MS M/Z: 228 [M+H]⁺

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(4-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル330mgのメタノール5ml溶液に、1規定、2規定塩酸で溶液を酸性にし、塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物288mgを得た。

ESI-MS M/Z: 212 [M-H]⁻

参考例19：トランス-4-(4-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参照例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩1.0g、トリエチルアミン1.1ml、30%3-ヒドロキシプロピオン酸水溶液1.86mlのN,N-ジメチルホルムアミド1.5ml溶液に、氷冷下、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド1.19gと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール837mgを加え、室温で20時間攪拌した。反応液を濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-[3-ヒドロキシプロパノイルアミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル534mgを得た。

APCI-MS M/Z: 230 [M+H]⁺

(2) 上記(1)で得られたトランス-4-[3-ヒドロキシプロパノイル]アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル530mg、パラホルムアルデヒド530mg、パラトルエンスルホン酸一水和物85mgをトルエン10mlに加え、100℃で4時間攪拌した。冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾別した。濾液の有機層を分離し、水層は酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチル)にて精製し、トランス-4-(4-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル306mgを得た。

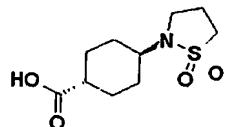
APCI-MS M/Z: 242 [M+H]⁺

(3) 上記(2)で得られたトランス-4-(4-オキソ-1,3-オキサジナン-3-イル)シクロヘキサンカルボン酸メチル300mgのメタノール5ml溶液に、1規定水

酸化ナトリウム水溶液 2.5 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、2 規定塩酸で溶液を酸性にし、塩化ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、表題化合物 252 mg を得た。

ESI-MS M/Z : 226 [M-H]⁻。

参考例 20：トランス-4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル) シクロヘキサンカルボン酸



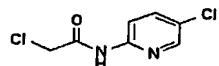
(1) 参照例 2 (1) で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 4.08 g をクロロホルム 50 ml に懸濁し、氷冷下トリエチルアミン 8.8 ml を加え、続いて同温にて、3-クロロプロパンスルホニルクロリド 3.35 ml のクロロホルム 20 ml 溶液を 20 分間かけて滴下した。室温にて 2 時間攪拌した後、反応液に 5% 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルアミンに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-{[(3-クロロプロピル)スルホニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル 6.14 g を得た。

APCI-MS M/Z : 315/317 [M+H]⁺。

(2) 上記 (1) で得られたトランス-4-{[(3-クロロプロピル)スルホニル]アミノ}シクロヘキサンカルボン酸メチル 3.08 g をテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、氷冷下カリウム-tert-ブトキシド 1.35 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を 10 分間かけて滴下した。室温にて 3.5 時間攪拌後、氷冷下カリウム-tert-ブトキシド 370 mg を追加し、室温にて一晩攪拌した。反応液を 5% 塩酸 100 ml へ注下し、過剰の食塩で水層を飽和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/2 に続き、酢酸エチル) にて精製し、トランス-4-(1,1-ジオキシドイソチアゾリジン-2-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチル 1.42 g (APCI-MS M/Z : 279 [M+NH₄]⁺)、および表題化合物 0.56 g を得た。

ESI-MS M/Z : 246 [M-H]⁻。

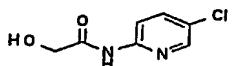
参考例 21：2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



塩化クロロアセチル 95.5 ml をジクロロメタン 500 ml に溶解し、氷冷下 2-アミノ-5-クロロピリジン 128.6 g およびトリエチルアミン 169 ml のジクロロメタン 1000 ml 懸濁液を滴下した後、反応液を室温に戻し 0.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、氷水を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、活性炭で処理した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁した。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 153.4 g を得た。

APCI-MS M/Z : 205/207 [M+H]⁺。

参考例 22：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド



(1) 参照例 21 で得られた 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセト

出証特 2004-3009055

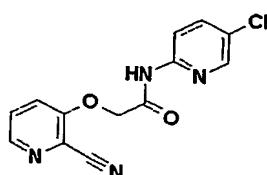
アミド30. 68 gをN, N-ジメチルホルムアミド500m1に溶解し、酢酸ナトリウム24. 55 gを加え、60℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、活性炭処理し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサンに懸濁後、結晶を濾取した。n-ヘキサンにて洗浄後、乾燥し、酢酸2-[（5-クロロピリジン-2-イル）アミノ]-2-オキソエチル30. 58 gを得た。

APCI-MS M/Z: 229/231 [M+H]⁺

(2) 上記(1)で得られた酢酸2-[（5-クロロピリジン-2-イル）アミノ]-2-オキソエチル30. 36 gをメタノール1200m1に懸濁し、氷冷下、炭酸カリウム22. 0 gを加えた。反応液を室温に戻し0. 5時間攪拌後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル1500m1および冰水1000m1を注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を少量の酢酸エチルに懸濁後、ジイソプロピルエーテルを注ぎ、析出する結晶を濾取した。ジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥し、表題化合物22. 85 gを得た。

APCI-MS M/Z: 187/189 [M+H]⁺

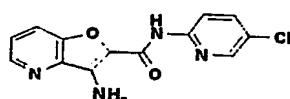
参考例23：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[（2-シアノピリジン-3-イル）オキシ]アセトアミド



文献 (Synthesis 1983, 316) 記載の方法で得られた2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン35. 0 gをアセトン800m1に溶解し、参考例21で得られた2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド62. 6 g、炭酸カリウム60. 0 gおよびヨウ化ナトリウム45. 8 gを加え、2時間加熱環流した。放冷後、水および酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾去した後、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物80. 3 gを得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺

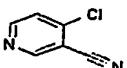
参考例24：3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキシアミド



参考例23で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[（2-シアノピリジン-3-イル）オキシ]アセトアミド80. 0 gをN, N-ジメチルアセトアミド700m1に溶解し、炭酸ナトリウム35. 2 gを加え、100℃で10時間攪拌した。放冷後、反応液を約1/3まで減圧下濃縮した後、冰水を注ぎ、析出物を濾取した。得られた固体を酢酸エチルに懸濁した後、濾取した。クロロホルムおよびジエチルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物48. 5 gを得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺

参考例25：4-クロロニコチノニトリル



(1) ジイソプロピルアミン 20.0 g のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に、氷冷下、1.6 M n-ブチルリチウム-n-ヘキサン溶液を滴下した後、同冷却下 30 分間攪拌した。続いて、反応液をドライアイス-アセトンにて冷却し、4-クロロピリジン 20.4 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下した後、同冷却下 20 分間攪拌した。得られた反応液を粉碎ドライアイス中に一度に注いだ後、室温に戻した。反応液を氷冷し、水酸化ナトリウムを加え塩基性とした後、減圧下濃縮した。得られた残渣を水に溶解し、ジクロロメタンにて洗浄後、水層を氷冷し、濃塩酸にて酸性とした。析出物を濾取後、乾燥し、4-クロロニコチン酸・塩酸塩 21.4 g を得た。

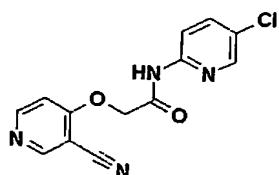
(2) 上記(1)で得られた4-クロロニコチン酸・塩酸塩 500 mg を塩化チオニル 6 ml に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加えた後、反応液を 12 時間加熱還流した。放冷後、反応液を減圧下濃縮乾固した。得られた残渣をジクロロメタン 10 ml に懸濁し、氷冷下、塩化アンモニウム 152 mg およびトリエチルアミン 1.8 ml を加え、同冷却下、2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール = 20/1 から 10/1）にて精製し、4-クロロニコチナミド 211 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 157/159 [M+H]⁺。

(3) 上記(2)で得られた4-クロロニコチナミド 210 mg を塩化ホスホリル 7 ml に懸濁後、100°C にて 2 時間加熱した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびクロロホルムを注ぎ、室温に戻し 1 時間攪拌した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール = 20/1）にて精製し、表題化合物 115 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.86 (1H, d, J = 0.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 5.4, 0.4 Hz)。

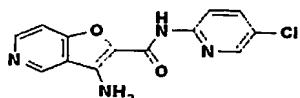
参考例 26 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(3-シアノピリジン-4-イル) オキシ] アセトアミド



参考例 22 で得られた N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド 183 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 61 mg を加えた。反応液を室温に戻し、15 分間攪拌した後、再度氷冷し、参考例 25 で得られた 4-クロロニコチノニトリル 105 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液を加えた。反応液を室温にて 1 時間攪拌後、氷冷下、反応液に水で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を n-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、濾取後、乾燥し、表題化合物 200 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 289/291 [M+H]⁺。

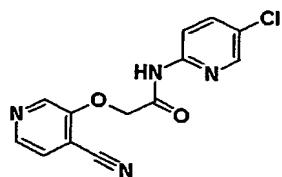
参考例 27 : 3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキアミ



参考例26で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[3-アミノピリジン-4-イル]オキシ]アセトアミド195mgをN,N-ジメチルアセトアミド5mlに溶解し、炭酸ナトリウム86mgを加え、100℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に氷水を注ぎ、析出物を濾取した。水洗後、ジエチルエーテルで洗浄し、表題化合物171mgを得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例28：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[4-アミノピリジン-3-イル]オキシ]アセトアミド



(1) 3-アミノイソニコチン酸エチル5.55gを水70mlに懸濁し、濃硫酸4.0mlを加えた。反応液を氷冷後、亜硝酸ナトリウム2.79gの水30ml溶液を滴下した。反応液を同冷却下20分間、続いて、90℃にて80分間攪拌した。反応液を水100mlで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH8~9とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1)にて精製し、3-ヒドロキシイソニコチン酸エチル2.64gを得た。

APCI-MS M/Z: 168 [M+H]⁺。

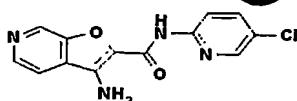
(2) 上記(1)で得られた3-ヒドロキシイソニコチン酸エチル1.60gをエタノール30mlに溶解し、氷冷下、アンモニアガスを吹き込んだ。反応液にテトラヒドロフラン50mlを加え、さらにアンモニアガスを吹き込んだ。反応液を室温に戻し、3時間攪拌後、アンモニアガスの吹込みを止め、室温にてさらに2.5日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮乾固し、3-ヒドロキシイソニコチナミド1.35gを得た。

ESI-MS M/Z: 137 [M-H]⁻。

(3) トリフルオロ酢酸無水物3.10gのジクロロメタン30ml溶液に、氷冷下、ピリジン1.20mlを滴下後、上記(2)で得られた3-ヒドロキシイソニコチナミド683mgのジクロロメタン10ml懸濁液を少しづつ加えた。反応液を室温に戻し、13時間攪拌した後、水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ。水層を分取後、減圧下濃縮乾固し、粗体として3-ヒドロキシイソニコチノニトリルを得た。続いて、得られた粗体をアセトン50mlに懸濁し、参考例21で得られた2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド1.08g、炭酸セシウム3.03gおよびヨウ化ナトリウム0.78gを加え、19時間加熱環流した。放冷後、水、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルを注ぎ、不溶物を濾去した後、有機層を分取した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1に続き1/2)にて精製し、表題化合物87mgを得た。

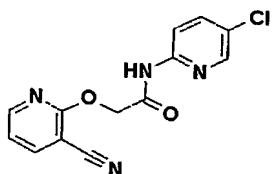
APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例29：3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[2,3-c]ピリジン-2-カルボキアミド



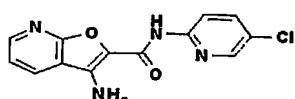
参考例28で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[4-シアノピリジン-3-イル]オキシ]アセトアミド82mgをN,N-ジメチルアセトアミド5mlに溶解し、炭酸ナトリウム39mgを加え、100℃にて3時間攪拌した。放冷後、反応液を水で希釈し、析出物を濾取した。水洗後、乾燥し、表題化合物47mgを得た。
APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

参考例30：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[3-シアノピリジン-2-イル]オキシ]アセトアミド



参考例22で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド187mgをN,N-ジメチルホルムアミド3mlに溶解し、60%油性水素化ナトリウム80mgを加えた。反応液を15分間攪拌した後、2-クロロニコチノニトリル139mgを加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を順次注ぎ、析出物を濾取した。水およびジイソプロピルエーテルにて順次洗浄後、乾燥し、表題化合物212mgを得た。
APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

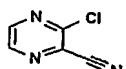
参考例31：3-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキアミド



参考例30で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[3-シアノピリジン-2-イル]オキシ]アセトアミド209mgをN,N-ジメチルアセトアミド3mlに溶解し、炭酸ナトリウム92mgを加え、100℃にて一晩攪拌した。さらに炭酸ナトリウム90mgを加えた後、100℃にてさらに一晩攪拌した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、析出物を濾取した後、クロロホルム-メタノールに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をn-ヘキサン-酢酸エチルに懸濁した後、析出物を濾取し、表題化合物111mgを得た。

APCI-MS M/Z: 289/291 [M+H]⁺。

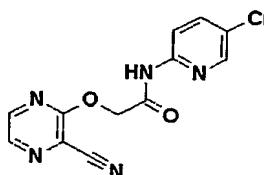
参考例32：3-クロロピラジン-2-カルボニトリル



ピラジン-2-カルボニトリル26.36gをトルエン187ml-N,N-ジメチルホルムアミド19mlに溶解し、氷冷下、塩化スルフリル135gを滴下した。終了後、反応液を徐々に室温まで戻し、一晩攪拌した。トルエン層を分離し、残存する赤色油状物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ氷冷し、氷水を注いだ後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え中和した。有機層を分取し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を合わせ水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1)にて精製し、表題化合物16.58gを得た。

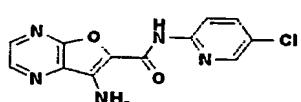
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 8.66 (1H, d, J=2.4Hz), 8.61 (1H, d, J=2.4Hz)。

参考例33：N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[（3-シアノピラジン-2-イル）オキシ]アセトアミド



参考例22で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド1.34gをN,N-ジメチルホルムアミド15mlに溶解し、60%油性水素化ナトリウム574mgを加えた。反応液を室温にて15分間攪拌した後、再度氷冷し、参考例32で得られた3-クロロピラジン-2-カルボニトリル1.0gのN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液を加えた。反応液を室温にて1時間攪拌後、氷冷下、水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサン-ジイソプロピルエーテルに懸濁し、析出物を濾取後、乾燥し、表題化合物1.92gを得た。
APCI-MS M/Z: 290/292 [M+H]⁺。

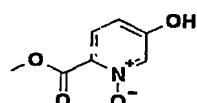
参考例34：7-アミノ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ[2,3-b]ピラジン-6-カルボキアミド



参考例33で得られたN-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[（3-シアノピラジン-2-イル）オキシ]アセトアミド1.90gをN,N-ジメチルアセトアミド20mlに溶解し、炭酸ナトリウム834mgを加え、100℃にて3日間攪拌した。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を注いだ。析出物を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物0.38gを得た。

APCI-MS M/Z: 290/292 [M+H]⁺。

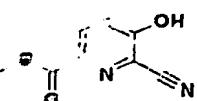
参考例35：5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル 1-オキシド



5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル5.30gのジクロロメタン75ml懸濁液に、氷冷下、m-クロロ過安息香酸(>65%)11.0gを加え、室温で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルに懸濁し、濾取することにより、表題化合物4.62gを得た。また、母液を減圧下濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルムからメタノール/クロロホルム=1/5)にて精製した。得られた固体を酢酸エチル-ジエチルエーテルに懸濁後、濾取することにより、表題化合物0.68gを得た。

APCI-MS M/Z: 170 [M+H]⁺。

参考例36：6-シアノ-5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル



参考例35で得られた5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル 1-オキシド

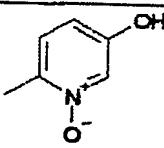
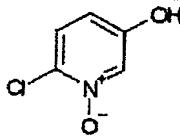
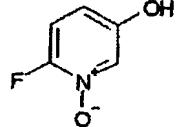
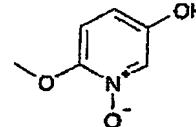
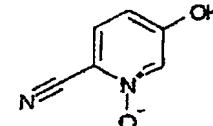
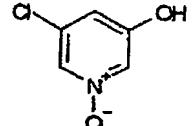
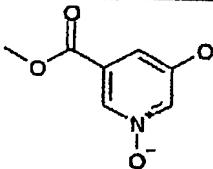
5. 18 g、シアン化ナトリウム4.50 g、トリエチルアミン29.9 mlをN, N-ジメチルホルムアミド55 mlに加え、クロロトリメチルシラン19.4 mlを20分間かけて加えた後、80℃で28時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にメタノール150 mlを加え、室温で30分間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルムからメタノール／クロロホルム=1/5）にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルに懸濁後、濾取することにより、表題化合物4.66 gを得た。
ESI-MS M/Z : 177 [M-H]⁻。

参考例37～43

対応する原料化合物を参考例35と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0252】

【表58】

参考例番号	構造式	恒数等
037		ESI-MS M/Z : 124 [M-H] ⁻
038		ESI-MS M/Z : 144/146 [M-H] ⁻
039		APCI-MS M/Z : 130 [M+H] ⁺
040		APCI-MS M/Z : 142 [M+H] ⁺
041		ESI-MS M/Z : 135 [M-H] ⁻
042		ESI-MS M/Z : 144/146 [M-H] ⁻
043		ESI-MS M/Z : 168 [M-H] ⁻

【0253】

参考例44～50

対応する原料化合物を参考例36と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

得た。

【0254】

【表59】

参考例番号	構造式	恒数等
044		ESI-MS M/Z : 133 [M-H] -
045		ESI-MS M/Z : 153/155 [M-H] -
046		ESI-MS M/Z : 137 [M-H] -
047		APCI-MS M/Z : 151 [M+H] +
048		ESI-MS M/Z : 144 [M-H] -
049		ESI-MS M/Z : 153/155 [M-H] -
050		APCI-MS M/Z : 179 [M+H] +

【0255】

参考例51～58

対応する原料化合物を参考例23と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0256】

【表60】

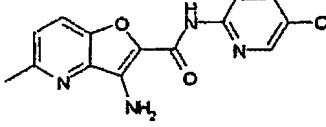
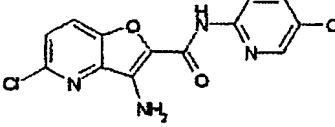
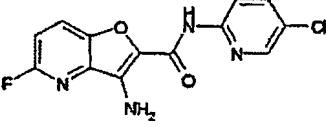
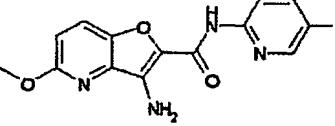
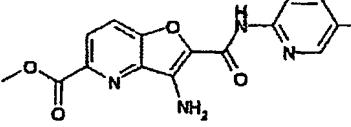
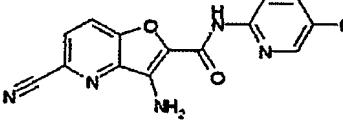
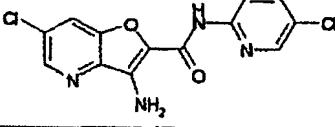
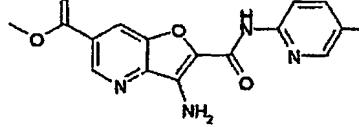
参考例番号	構造式	恒数等
051		APCI-MS M/Z : 303/305 [M+H] +
052		APCI-MS M/Z : 323/325 [M+H] +
053		APCI-MS M/Z : 307/309 [M+H] +
054		APCI-MS M/Z : 319/321 [M+H] +
055		APCI-MS M/Z : 347/349 [M+H] +
056		APCI-MS M/Z : 314/316 [M+H] +
057		APCI-MS M/Z : 323/325 [M+H] +
058		APCI-MS M/Z : 347/349 [M+H] +

【0257】

参考例59～66

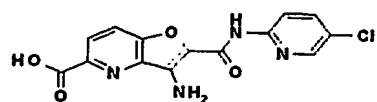
対応する原料化合物を参考例24と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

【0258】
【表61】

参考例番号	構造式	恒数等
059		APCI-MS M/Z : 303/305 [M+H] +
060		APCI-MS M/Z : 323/325 [M+H] +
061		APCI-MS M/Z : 307 [M+H] +
062		APCI-MS M/Z : 319/321 [M+H] +
063		APCI-MS M/Z : 347/349 [M+H] +
064		APCI-MS M/Z : 314/316 [M+H] +
065		APCI-MS M/Z : 323/325 [M+H] +
066		APCI-MS M/Z : 347/349 [M+H] +

【0259】

参考例67：3-アミノ-2-|[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル| フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸



参考例63で得られた3-アミノ-2-|[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニル| フロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸メチル800mgをテトラヒドロフラン-メタノール(3:1)40mlに懸濁し、1規定水酸化ナトリウム水溶液11.5mlを加え、室温で2日間攪拌した。反応液を1規定塩酸11.5mlにて中和

後、水で希釈した。析出した固体を濾取後、乾燥し、表題化合物 615 mg を得た。
ESI-MS M/Z : 331/333 [M-H]⁻。

参考例 68

対応する原料化合物を参考例 67 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

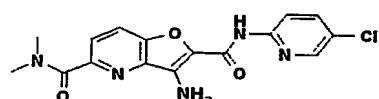
【0260】

【表62】

参考例番号	構造式	恒数等
068		ESI-MS M/Z : 331/333 [M-H] ⁻

【0261】

参考例 69 : 3-アミノ-N²-(5-クロロピリジン-2-イル)-N⁵-ジメチルフロ [3, 2-b] ピリジン-2, 5-ジカルボキサミド



実施例 67 で得られた 3-アミノ-2-[(5-クロロピリジン-2-イル) アミノ] カルボニルフロ [3, 2-b] ピリジン-5-カルボン酸 605 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml に懸濁し、塩酸ジメチルアミン 297 mg、1-ヒドロキシペニソトリアゾール 492 mg、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 698 mg、およびトリエチルアミン 634 μl を順次加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水を注いだ。析出した固体を濾取し、水およびジエチルエーテルで洗浄後、乾燥し、表題化合物 621 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 360/362 [M+H]⁺。

参考例 70

対応する原料化合物を参考例 69 と同様の方法で処理することにより、以下の化合物を得た。

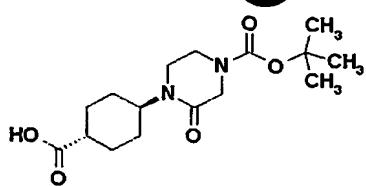
【0262】

【表63】

参考例番号	構造式	恒数等
070		APCI-MS M/Z : 360/362 [M+H] ⁺

【0263】

参考例 71 : トランス-4-[4-(t-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル] シクロヘキサンカルボン酸



(1) 参考例2(1)で得られたトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩1.22gをジクロロメタン10mlに懸濁し、トリエチルアミン1.76mlを加え数分間攪拌した。氷冷下、(2-オキソエチル)カルバミン酸t-ブチル1.00gのジクロロメタン5ml溶液およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム1.46gを順次加え、反応液を室温に戻し、15時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注いだ後、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣2.33gのうち1.71gをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム/メタノール=10/1)にて精製し、トランス-4-(12-[t-ブトキシカルボニル]アミノ)エチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル793mgを得た。

APCI-MS M/Z: 301 [M+H]⁺。

(2) 参考例71(1)で得られたトランス-4-(12-[t-ブトキシカルボニル]アミノ)エチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル785mgをクロロホルム8mlに溶解し、氷冷下、トリエチルアミン1.82mlおよび塩化クロロアセチル249μlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を再度氷冷後、塩化クロロアセチル62μlを追加し、さらに室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1に続き、1/1)にて精製し、トランス-4-(12-[t-ブトキシカルボニル]アミノ)エチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル568mgを得た。

APCI-MS M/Z: 377/379 [M+H]⁺。

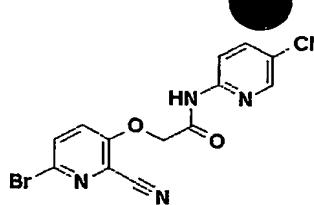
(3) 参考例71(2)で得られたトランス-4-(12-[t-ブトキシカルボニル]アミノ)エチルアミノシクロヘキサンカルボン酸メチル560mgをN,N-ジメチルアセトアミド5mlに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム119mgを加え、反応液を同冷却下0.5時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および水を順次注いだ後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)にて精製し、4-(トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル302mgを得た。

APCI-MS M/Z: 341 [M+H]⁺。

(4) 参考例71(3)で得られた4-(トランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸t-ブチル385mgをメタノール5mlに溶解し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液3.4mlを加えた。反応液を室温にて20時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣に水およびクロロホルムを注ぎ、水層が酸性になるまで2規定塩酸を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題化合物375mgを得た。

ESI-MS M/Z: 325 [M-H]⁻。

参考例72: 2-(6-プロモ-2-シアノピリジン-3-イル)オキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド



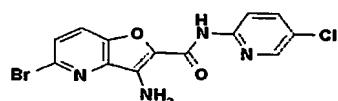
(1) 2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 3. 00 g をアセトニトリル-水 (5 : 1) 90 ml に溶解し、氷冷下、N-ブロモ次亜酸イミド 5. 34 g を少しづつ加えた後、同冷却下、2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗体として 6-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリル 6. 26 g を得た。

ESI-MS M/Z : 197 / 199 [M-H]⁻。

(2) 参考例 72 (1) で得られた 6-ブロモ-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボニトリル 6. 20 g を参考例 23 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 4. 36 g を得た。

APCI-MS M/Z : 367 / 369 [M+H]⁺。

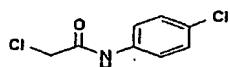
参考例 73 : 3-アミノ-5-ブロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキアミド



参考例 72 で得られた 2-[(6-ブロモ-2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] -N-(5-クロロピリジン-2-イル) アセトアミド 4. 00 g を参考例 24 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 2. 96 g を得た。

APCI-MS M/Z : 367 / 369 [M+H]⁺。

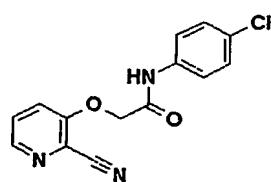
参考例 74 : 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル) アセトアミド



5-クロロアニリン 7. 03 g を参考例 21 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 10. 18 g を得た。

APCI-MS M/Z : 204 / 206 [M+H]⁺。

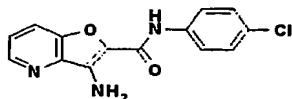
参考例 75 : N-(4-クロロフェニル) 2-[(2-シアノピリジン-3-イル) オキシ] アセトアミド



2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン 2. 00 g および参考例 74 で得られた 2-クロロ-N-(4-クロロフェニル) アセトアミド 3. 75 g を参考例 23 と同様の方法で処理することにより、表題化合物 4. 58 g を得た。

APCI-MS M/Z : 288 / 290 [M+H]⁺。

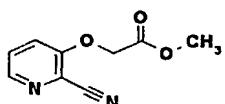
参考例 76 : 3-アミノ-N-(4-クロロフェニル) フロ [3, 2-b] ピリジン-2-カルボキアミド



参考例75で得られたN-(4-クロロフェニル)-2-[2-シアノピリジン-3-イル]オキシ]アセトアミド4.50gを参考例24と同様の方法で処理することにより、表題化合物2.98gを得た。

APCI-MS M/Z: 288/290 [M+H]⁺。

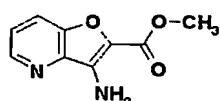
参考例77：[2-シアノピリジン-3-イル]オキシ]酢酸メチル



2-シアノ-3-ヒドロキシピリジン5.00gをアセトン50mlに溶解し、プロモ酢酸メチル7.0gおよび炭酸カリウム6.3gを加え、1.5時間加熱環流した。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物7.91gを得た。

APCI-MS M/Z: 193 [M+H]⁺。

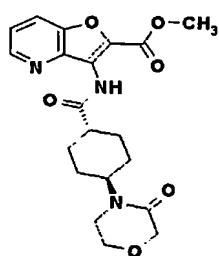
参考例78：3-アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル



参考例77で得られた[2-シアノピリジン-3-イル]オキシ]酢酸メチル4.00gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、水冷下、60%油性水素化ナトリウム1.53gを少しづつ加えた後、反応液を室温に戻し、1時間攪拌した。氷冷下、反応液を塩化アンモニウム-クエン酸水溶液中に注いだ後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサンに懸濁後、固体を濾取し、表題化合物2.96gを得た。

APCI-MS M/Z: 193 [M+H]⁺。

参考例79：3-[1-[トランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキシル]カルボニル(アミノ)フロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル

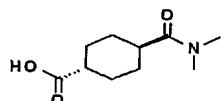


参考例4で得られたトランス-4-(3-オキソモルホリン-4-イル)シクロヘキサンカルボン酸3.55gを塩化チオニル20mlに溶解し、室温にて15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をトルエンで共沸後、クロロホルム25mlに溶解した。氷冷下、参考例78で得られた3-アミノフロ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル2.00gを加え、続いてピリジン1.68mlを加えた後、反応液を室温に戻し5時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：酢酸エチルに続き、酢酸エチル/メタノール=5/1)にて精製した。得られた固体をジエチル

エーテル-n-ヘキサンに懸濁後、濾取し、表題化合物3.54gを得た。

APCI-MS M/Z: 402 [M+H]⁺。

参考例80：トランス-4-[ジメチルアミノカルボニル]シクロヘキサンカルボン酸

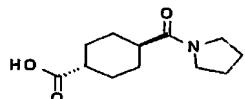


(1) 参考例1(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸20.0gをクロロホルム200mlに溶解し、氷冷下、塩酸ジメチルアミン10.5g、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド24.7g、およびトリエチルアミン26.0gを加え、室温にて17時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、トランス-4-[ジメチルアミノカルボニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル20.1gを得た。

APCI-MS M/Z: 214 [M+H]⁺。

(2) 参考例80(1)で得られたトランス-4-[ジメチルアミノカルボニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル20.0gをメタノール100mlに溶解し、水酸化ナトリウム7.50gを水40mlに溶解した溶液を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水層を10%塩酸で酸性とした後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し得られた残渣をn-ヘキサンに懸濁後濾取し、表題化合物15.7gを得た。 ESI-MS M/Z: 198 [M-H]⁻。

参考例81：トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸



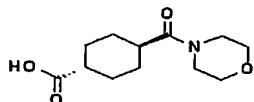
(1) 参考例1(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸20.0gをクロロホルム200mlに溶解し、氷冷下、ピロリジン9.2g、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド24.7g、およびトリエチルアミン13.6gを加え、室温にて17時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=20/1)にて精製し、トランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル11.8gを得た。

APCI-MS M/Z: 240 [M+H]⁺。

(2) 参考例81(1)で得られたトランス-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル11.7gをメタノール50mlに溶解し、水酸化ナトリウム3.95gを水20mlに溶解した溶液を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、ジエチルエーテルで洗浄した。得られた水層を10%塩酸で酸性とした後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をn-ヘキサンに懸濁後濾取し、表題化合物10.1gを得た。

ESI-MS M/Z: 224 [M-H]⁻。

参考例82：トランス-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸



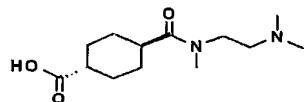
(1) 参考例1(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸800mgをクロロホルム30mlに溶解し、氷冷下、モルホリン560mg、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド1.24g、およびトリエチルアミン650mgを加え、室温にて19時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルムに続き、クロロホルム/メタノール=30/1)にて精製し、トランス-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル897mgを得た。

APCI-MS M/Z: 256 [M+H]⁺。

(2) 参考例82(1)で得られたトランス-4-(モルホリン-4-イルカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル860mgをメタノール40mlに溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液1.68mlを加え、室温にて18時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を氷水で希釈後、10%塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、表題化合物638mgを得た。

ESI-MS M/Z: 240 [M-H]⁻。

参考例83：トランス-4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸



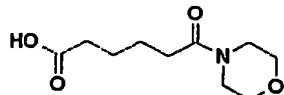
(1) 参考例1(2)で得られたトランス-4-(メトキシカルボニル)シクロヘキサンカルボン酸8.84gをクロロホルム100mlに溶解し、氷冷下、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール7.14g、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド10.00g、およびN,N,N'-トリメチルエチレンジアミン5.33gを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=200/10/1)にて精製し、トランス-4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル11.98gを得た。

APCI-MS M/Z: 271 [M+H]⁺。

(2) 参考例83(1)で得られたトランス-4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル](メチル)アミノ]カルボニル]シクロヘキサンカルボン酸メチル6.32gをメタノール20mlに溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液25mlを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に1規定塩酸25mlを加えた後、反応液を減圧下濃縮した。残渣を凍結乾燥し、等モルの食塩を含む粗体として、表題化合物6.71gを得た。

APCI-MS M/Z: 257 [M+H]⁺。

参考例84：6-モリホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸



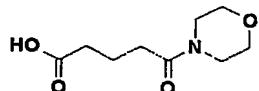
(1) アジピン酸モノメチル 3. 20 g をクロロホルム 70 ml に溶解し、氷冷下、モルホリン 2. 61 g、塩酸 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 5. 75 g、およびトリエチルアミン 3. 04 g を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液に氷水を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を 10% 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、6-モリホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸メチル 4. 63 g を得た。

APCI-MS M/Z : 230 [M+H]⁺

(2) 参考例 84 (1) で得られた 6-モリホリン-4-イル-6-オキソヘキサン酸メチル 4. 60 g をメタノール 20 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 1. 61 g を水 8 ml に溶解した溶液を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を 2 規定塩酸で中和した。残渣を減圧下濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下濃縮し、表題化合物 4. 11 g を得た。

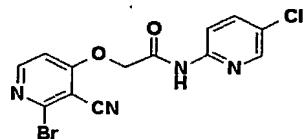
ESI-MS M/Z : 214 [M-H]⁻

参考例 85 : 5-モルホリン-4-イル-5-オキソペンタン酸



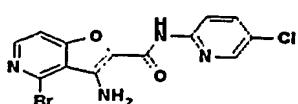
グルタル酸無水物 1. 14 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、モルホリン 0. 87 g を加え、室温にて 19 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣をクロロホルムで希釈し、10% 塩酸で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、表題化合物 1. 05 g を得た。 ESI-MS M/Z : 200 [M-H]⁻

参考例 86 : N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[2-プロモ-3-シアノピリジン-4-イル]オキシ]アセトアミド



(1) 2-プロモ-3-シアノ-4-(1H)-ピリドン (参考文献: M. Mittelback et al., Arch. Pharm., 1985, 318, 481-486.) 837 mg をアセトン 30 ml に懸濁し、炭酸カリウム 853 mg、参考例 21 で得た 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 1. 22 g、およびヨウ化ナトリウム 900 mg を加え、2 時間 20 分間加熱還流した。炭酸カリウム 150 mg、参考例 21 で得た 2-クロロ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド 221 mg、およびヨウ化ナトリウム 162 mg を追加し、さらに 45 分間加熱還流した。室温まで放冷した反応液を水へ注下し、析出固体を濾取した。得られた固体をテトラヒドロフランに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール = 50/1 に続き、30/1、さらに 9/1) にて精製し、クロロホルム-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、表題化合物 669 mg を得た。 APCI-MS M/Z : 367/369 [M+H]⁺

参考例 87 : 3-アミノ-4-プロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル)フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド

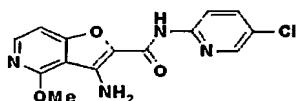


参考例 86 で得た N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[2-プロモ-3-シアノピリジン-4-イル]オキシ]アセトアミド 429 mg を参考例 24 と同様の方法

で処理することにより、表題化合物 260 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 367 / 369 [M+H]⁺。

参考例 88：3-アミノ-4-メトキシ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド



参考例 87 で得た 3-アミノ-4-プロモ-N-(5-クロロピリジン-2-イル) フロ [3, 2-c] ピリジン-2-カルボキサミド 125 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml に懸濁し、氷冷下メタノール 200 μl および 60% 油性水素化ナトリウム 6.9 mg を加えた。室温にて 3. 5 時間攪拌後、反応液にクエン酸水溶液を加えて、析出固体を濾取し、表題化合物 82 mg を得た。

APCI-MS M/Z : 319 / 321 [M+H]⁺。

【産業上の利用可能性】

【0264】

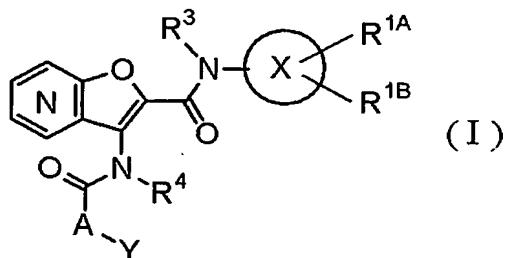
本発明の化合物 (I) またはその薬理的に許容しうる塩は、低毒性で安全であり、優れた活性化血液凝固第 X 因子阻害作用を有することから、血栓または塞栓により引き起こされる疾患の予防または治療剤として有用である。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 本発明は活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な縮合フラン化合物を提供する。

【解決手段】 式(I)：



(式中、環Xはベンゼン、ピリジンを、Yは置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい飽和異項環基、置換されていてもよい不飽和異項環基を、Aは単結合、低級アルキレン、低級アルケニリデン、低級アルケニレン、酸素原子を、R¹は水素、ハロゲン等を、R³は水素等、R⁴は水素等を示す。)で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-334598
受付番号	50301588307
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年10月 1日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 9月26日
-------	-------------

特願 2003-334598

出願人履歴情報

識別番号 [000002956]

1. 変更年月日 1990年 9月20日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

氏名 田辺製薬株式会社